

IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
ÖSTRADIOL-17 BETA UND DIÄTHYLSTILBÖSTROL
AUF DEN TESTOSTERON-STOFFWECHSEL
IM PROSTATAADENOMGEWEBE VOM MENSCHEN

AWI RUBIN

1975

Aus der Zoologischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. E. Ruckstuhl)

IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON

OSERADICAL-17 BEI DER OBERFLÄCHENSTILBILDUNG

AUF DEN TESTOSTERON-STÖRWECHSEL

DES REPRODUKTIVSYSTEMS VON LABORMÄUSEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Internet Archive

zur Verfügung der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

verlegt von

AWT PUBL.

in Mainz

MAINT 1988

Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. R.Hohenfellner)

IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
ÖSTRADIOL-17 BETA UND DIÄTHYLSTILBÖSTROL
AUF DEN TESTOSTERON-STOFFWECHSEL
IM PROSTATAADENOMGEWEBE VOM MENSCHEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

AWI RUBIN

aus Bielitz

MAINZ 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent: Professor Dr. F. Orestano

Korreferent: Professor Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A Einleitung	1-2
B Literaturüberblick	3
1. Abhängigkeit der Prostata vom Testosteron	3
2. Androgenaktion in der Prostata	3-8
3. Dihydrotestosteron in der hypertrophierten Prostata	8-11
4. Einfluß von Östrogenhormonen auf den Testosteronstoffwechsel	11-17
5. Arbeitshypothese	17
C Material und Methode	18
1. Gewebe	18
2. Reagentien	18-19
3. Versuchsanordnung	19
3.1. Inkubation	19-20
3.2. Extraktion der Steroide	20-21
3.3. Darstellung der Steroidhormone	22-23
3.4. Messung der Radioaktivität	23-24
D Statistische Auswertung	24-25
E Ergebnisse	30-34
F Diskussion	39-47
G Zusammenfassung	50-51
H Literaturverzeichnis	52-67

Abbildungen

Abb. 1-4	26-29
Abb. 5-8	35-38
Abb. 9-10	48-49

A EINLEITUNG

Die sogenannte benigne Prostatahypertrophie - die adenomatöse Wucherung der Vorsteherdrüse - ist eine der häufigsten Erkrankungen des Mannes im urologischen Fachbereich.

Eine Korrelation dieser Erkrankung mit dem Alter ist offensichtlich: bei männlichen Individuen unter 50 Jahren gibt die Prostata kaum Anlaß zu Beschwerden. Nach dem 5. Lebensjahrzehnt beobachtet man bei 75 Prozent aller Männer eine zweite Wachstumsphase dieser Drüse (Swyer, 1944; Anderson, 1966).

In vielen Fällen resultiert aus diesem Prozeß eine ausgeprägte klinische Symptomatik, die von dysurischen Beschwerden und Pollakisurie im Stadium I bis zu einer Überlaufblase im Endstadium reicht (Sökeland et al., 1968). Trotz intensiver Untersuchungen während vieler Jahre, ist es nicht gelungen die Ätiologie und Pathogenese des Prostataadenoms restlos aufzuklären.

Dies hat vor allem Konsequenzen für die Therapie: Eine konservative Heilung ist nicht möglich, und jede medikamentöse Behandlung hat lediglich symptomatischen Charakter. In vielen Fällen ist eine operative Entfernung des Adenoms daher unerlässlich.

Die Forderung nach einer kausalen, konservativen Therapie ist um so dringender, als eine Operation oft eine unzumutbare Belastung für die überwiegend älteren Patienten darstellt.

Die meisten Forschungsgruppen, die sich mit der Ätiologie des Prostataadenoms beschäftigen, stellen heute den Testosteronstoffwechsel in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen. Große Beachtung findet besonders die Fähigkeit der Vorsteherdrüse zur Metabolisierung dieses Hormons.

Eine mögliche Beeinflussung der metabolischen Stoffwechsel-

vorgänge in der Prostata durch Östrogenhormone
und die dazu erforderliche Dosierung ist im
Hinblick auf eine effektive kausale Therapie der
Prostatahypertrophie von großer Bedeutung.

B Literaturüberblick

1. Abhängigkeit der Prostata vom Testosteron

Das Testosteron- ein 17 beta-Hydroxy-C-19-Steroid (Oertel et al., 1959)- wird im männlichen Organismus hauptsächlich in den Leydigischen Zwischenzellen der Testes gebildet. Die Produktion von Testosteron durch andere Organsysteme ist gering (Tamm, 1967). Die Biosynthese dieses Androgenhormons wird durch das ICSH (= Interstitial cell stimulating hormone, syn. LH) über ein sehr sensibles feed-back-System zwischen den Leydigischen Zwischenzellen und der Hypophyse reguliert (Lipsett et al., 1964).

Huggins und Clark (1940) untersuchten den Einfluß der Orchiektomie auf die cystisch veränderte Prostata des Hundes. Sie fanden nach Kastration eine Abnahme der Sekretion und des Gewichts der Vorsteherdrüse, sowie eine Abflachung der Epithelzellen des Organs.

Durch Verabreichung von Testosteron wurden diese Veränderungen rückgängig gemacht: es entwickelte sich erneut eine cystische Formation, wie sie vor der Kastration vorhanden war.

Dieser Versuch zeigt deutlich die Notwendigkeit des männlichen Sexualhormons für die strukturelle Erhaltung der Prostata.

2. Androgenaktion in der Prostata

Außer der beschriebenen Abhängigkeit von der Hormonsekretion der Testes kann die Vorsteherdrüse durch ihre metabolische Aktivität ihren Krankheitsstatus wahrscheinlich selbst induzieren. Sie besitzt die Fähigkeit Androgenhormone selektiv aufzunehmen und

in spezifischer Weise zu verwerten.

Bereits wenige Minuten nach Verabreichung von radiomarkiertem Testosteron an funktionell hepatektomierten und normalen Ratten wird das injizierte Hormon in der Prostata angereichert (Bruchowsky et al., 1968 a).

Ähnliche Erkenntnisse über die Akkumulation von Androgenhormonen in der Vorsteherdrüse der Ratte wurden von anderen Autoren gewonnen (Tveter et al., 1969; Hansson, 1971; Hansson et al., 1971).

Becker et al. (1971 und 1972) injizierten Patienten ^3H -Testosteron kurz vor der Prostatektomie und wiesen die Retention von markierten Androgenen auch in der menschlichen Prostata nach.

Untersuchungen scheinen zu bestätigen, daß die Aufnahme von Testosteron in die Prostata dem Ziele dient, biologisch aktivere Formen zu bilden. In diesem Zusammenhang wird vor allem die Rolle des Testosterons als Vorläufer für seinen 5 alpha-Reduktionsprodukten - des Dihydrotestosterons- diskutiert.

Nach Injektion von radiomarkiertem Testosteron an Ratten wird das Hormon einer schnellen Konversion unterworfen (Tveter et al., 1969; Wilson et al., 1969 und 1970; Shimazaki et al., 1970; Buric et al., 1972).

Bruchowsky und Wilson (1968 a) isolierten aus der Prostata der Ratte 5 alpha-Dihydrotestosteron und Androstandiol als radioaktive Hauptmetaboliten des Testosterons. Sie machten zusammen mit dem Vorläufer ca. 90 Prozent der wiedergefundenen Aktivität aus.

Daneben entstanden nach der in-vitro-Inkubation auch andere Stoffwechselprodukte: in der Hauptsache Androstendion, welches in einem reversiblen Gleichgewicht mit Testosteron steht, und polare Fraktionen.

Die Bindung von Testosteron und seiner Metaboliten in der Zelle erfolgt an nukleäre und zytoplasmatische

Proteine. Der Nachweis solcher Rezeptormoleküle für Androgenhormone in der Prostata wurde von verschiedenen Forschergruppen erbracht (Mainwaring, 1969 a b; Unhjem et al., 1969; Fang et al., 1969 a und 1971; Aakvaag et al., 1972).

Eine der Wirkungen von Steroidhormonen im Zielorgan ist die Förderung der Ribonukleinsäure-Synthese in den Nuclei (Wilson, 1963; Williams-Ashman, 1965). Es interessierte deshalb die intrazelluläre Lokalisation von Testosteron und seiner Stoffwechselprodukte in der Prostata.

Nach Inkubation von Prostatanuclei mit Testosteron wurde als einziger Metabolit Dihydrotestosteron identifiziert (Bruchowsky et al., 1968 a b; Wilson et al., 1969; Mainwaring et al., 1971). Frühere Experimente von Chatfield et al. (1966), in denen radiomarkiertes Testosteron an Ratten verabreicht wurde, zeigten, daß 14 Prozent der Aktivität im Kern lokalisiert waren, wovon 69 Prozent wiederum am Euchromatin - dem Ort der aktiven Gentranskription - gebunden waren. Dieser Befund und die Identifizierung von Dihydrotestosteron als einzigen Metaboliten in den Zellkernen der Prostata bekräftigen die Meinung, daß nicht Testosteron, sondern sein 5 alpha-Reduktionsprodukt für die Proteinbiosynthese und damit für das Wachstum des Organs verantwortlich ist.

Die Rolle des Dihydrotestosterons als biologisch aktiveren Mediator seines Vorläufers hinsichtlich des Wachstums der Vorsteherdrüse wurde von Gloyna et al. (1969) untersucht.

Die Autoren fanden in 11 verschiedenen Spezies eine Korrelation zwischen Größe der Drüse und der Dihydrotestosteronsynthese.

Versuche mit Prostata-Organkulturen (Baulieu et al., 1968; Robel et al., 1971; Lasnitzki, 1971) zeigten die

unterschiedliche Aktivität der 5 alpha-Metaboliten. Während die Testosteronbehandlung weder eine Zellteilung noch Epithelhyperplasie bewirkte, resultierte der Zusatz von Dihydrotestosteron in einer Induktion der Zellproliferation.

Das andere 5 alpha-Stoffwechselprodukt des Testosterons- Androstadiol- erwies sich als ineffektiv für die Zellteilung. Es bewirkte lediglich die Erhaltung des Epitheliums und eine Erhöhung der sekretorischen Aktivität der Zellen.

Die Experimente von Bruchowsky et al. (1968 a) zeigten, daß als Entstehungsort für Dihydrotestosteron nicht nur die Nuclei der Prostatazellen in Betracht kommen. Nach Inkubation der Kerne-freien Zytoplasmafraktion (Mikrosomen und Mitochondrien) mit Testosteron wurden als Abbauprodukte Dihydrotestosteron und Androstadiol gefunden; inkubationen von Dihydrotestosteron mit dem zytoplasmatischen Zellbestandteil ergaben, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Unhjem et al., 1969; Fang et al., 1969 b; Baulieu et al., 1970), Androstadiol als einzigen Metaboliten.

Dieser Befund scheint die Rolle des Dihydrotestosterons als intermediärprodukt des Testosteronabbaus zum Androstadiol zu bestätigen. Die Verstoffwechselung des Dihydrotestosterons im Zytoplasma hat wahrscheinlich die Bedeutung, das Hormon in einer Form zu überführen, die nicht an Kernrezeptoren gebunden ist (Bruchowsky et al., 1968 b).

Die Metabolisierung von Testosteron in der Prostata ist enzymkatalysiert.

Im Zytoplasma findet man unter anderem die ⁴delta-3-Ketosteroid 5 alpha-Oxidoreduktase (5 alpha Reduktase) und die 3 alpha-Hydroxy-C₁₉-Steroid Dehydrogenase (3-Keto Reduktase). Sie sind in den Mitochondrien und Mikrosomen lokalisiert (Shimazaki et al., 1965 a;

Chamberlain et al., 1966 a b).

Beide Enzyme benötigen NADPH als obligaten Cofaktor und katalysieren die Reaktionen von Testosteron zu Dihydrotestosteron und von diesem 5 alpha-Reduktionsprodukten zu Androstandiol.

Ein weiteres Enzym in der zytoplasmatischen Fraktion der Prostatazellen ist die 17 beta-Hydroxy-C₁₉-Steroid Dehydrogenase. In Anwesenheit von NADPH als Cofaktor bewirkt es die Bildung von Androstendion aus Testosteron. Diese Reaktion ist reversibel, jedoch überwiegt der reduktive Abbauweg.

Mengenmäßig spielt das Androstendion im Gesamtumsatz der Prostata eine untergeordnete Rolle. In der Tat sind die 5 alpha-Metaboliten in der größeren Konzentration vorhanden (Giorgi et al., 1971).

Untersuchungen haben ergeben, daß in den Nuclei der Prostatazellen lediglich die 5 alpha-Reduktase lokalisiert ist.

Diese Erkenntnis wurde vor allem durch die Befunde von Bruchowsky et al. (1968 a b) unterstrichen, die in den Nuclei Dihydrotestosteron als einzigen Abbauprodukten des Testosterons identifizierten. Das Enzym 5 alpha-Reduktase - der Katalysator dieser Reaktion - wurde von Moore et al. (1972) durch Isolierung aus der Kernmembran von Zellen der Rattenprostata nachgewiesen.

Faßt man nun die gewonnenen Erkenntnisse über Androgenaktion in der Prostata zusammen, so entsteht folgendes Bild:

Testosteron wird bevorzugt von der Prostata aufgenommen und vorübergehend an einem zytoplasmatischen Protein gebunden.

Im endoplasmatischen Reticulum oder an der Kernmembran wird es zu Dihydrotestosteron reduziert. Im Cytosol findet dagegen nur die Reduktion der 3-Keto Gruppe des

Dihydrotestosterons zu Androstandiol statt.

Das Dihydrotestosteron wird unabhängig von seinem Bildungsort an einem hochspezifischen Protein gebunden und ist nur in dieser gebundenen Form aktiv (Fang et al., 1969 b; Fang et al., 1971; Mainwaring et al., 1971).

Im Kern ist es im Chromatin lokalisiert und nimmt dort an der Proteinbiosynthese teil.

Es ist jedoch noch unklar, in welcher Form das Dihydrotestosteron in diesen Vorgängen verwickelt ist.

Die Tatsache seiner Akkumulation im Prostatagewebe und die Veränderungen, die es in der Zelle bewirkt, lassen die Vermutung zu, daß es an der Transcription der Messenger Ribonucleinsäure mitbeteiligt ist.

Dabei kommen drei Wirkungsmechanismen von Dihydrotestosteron in Frage:

1. allosterische Modifizierung der biologischen Proteine und eine dadurch bedingte Vermehrung der Eiweißsynthese (Tomkins et al., 1965).
2. Coenzymfunktion in der Proteinbiosynthese (Tallalay et al., 1966).
3. Inaktivierung von Repressormolekülen, die in einer beschleunigten Syntheseleistung der Zellen resultiert (Liao et al., 1969).

3. Dihydrotestosteron in der hypertrophierten Prostata

Siiteri et al. (1970) untersuchten in einer vergleichenden Studie normale und hypertrophierte menschliche Prostatae.

Sie stellten im Vergleich zu den normalen Drüsen, eine 5-fach höhere Konzentration an Dihydrotestosteron in den adenomatös veränderten Prostatae fest.

Die Testosteron- und Androstendionkonzentrationen unterschieden sich in beiden Gewebearten nicht auffällig voneinander.

Dieser Befund überrascht um so mehr, als die Autoren festgestellt haben, daß weder die Bildungsrate von Dihydrotestosteron pro Zeit, noch die Konzentrationen der 5 alpha-Reduktase und des Cofaktors sich in beiden Vergleichsgruppen wesentlich unterschieden. Die Untersuchung der Konzentration der Hormone in Abhängigkeit vom Alter erbrachte beim Testosteron keine Korrelation, beim Dihydrotestosteron dagegen eine auffällige Erhöhung der Konzentration im Prostataadenom-Gewebe von Patienten über 60 Jahren. Eine weitere Studie befaßte sich mit einem Vergleich des Dihydrotestosterongehaltes zwischen dem periurethralen Bereich der Drüse und den äußeren Bezirken.

Diese Untersuchung war von Bedeutung, weil die Prostatahypertrophie als abgrenzbarer Prozeß in der periurethralen Zone beginnt und durch Proliferation der fibronodulären- und Drüsenelementen in diesem Bereich gekennzeichnet ist.

Die Autoren fanden im adenomatösen Gewebe dieser inneren, periurethralen Gegend eine drei- bis vierfach höhere Konzentration an Dihydrotestosteron als in den äußeren Bezirken.

Auch in den normalen Prostatae war hier bereits eine zwei-fach höhere Konzentration des Hormons vorhanden.

Die Dihydrotestosteronretention im Prostataadenom-Gewebe wurde durch in-vitro-Inkubationen von Organkulturen (McMahon et al., 1970), sowie durch Versuche mit Prostataperfusionen (Giorgi et al., 1971) bestätigt.

Diese Befunde und der Nachweis einer direkten Wirkung auf das Wachstum der Prostata unterstützen die Hypothese über die Rolle des Dihydrotestosterons als einen der ätiologischen Faktoren in der Entstehung

einer Prostatahypertrophie

Über die Gründe für die Anhäufung dieses Stoffwechselproduktes des Testosteronabbaus herrscht jedoch noch Unklarheit. Unterschiedliche Möglichkeiten werden diskutiert:

1. die Bildung von Dihydrotestosteron verläuft gesteigert nur im periurethralen Bereich, nicht aber in der gesamten Drüse.

Dieses Postulat wird durch den Befund einer vielfach höheren Konzentration dieses Hormons im inneren Bezirk der Prostata unterstützt.

2. der Abbau und Umsatz des Dihydrotestosterons gehen mit zunehmendem Alter zurück, und zwar als Ausdruck einer verminderten Fähigkeit der Enzyme das Steroidangebot zu metabolisieren.

Für diese Möglichkeit spricht der Befund einer höheren Konzentration an Dihydrotestosteron im Prostatagewebe von älteren Patienten.

3. die enzymatische Fähigkeit zur Metabolisierung dieses Steroidhormons ist im Prostataadenom-Gewebe vermindert.

Giorgi et al. (1971) stellten fest, daß das Dihydrotestosteron in relativ höheren Konzentrationen vom Adenomgewebe aufgenommen wurde und auch in größeren Mengen die hypertrophierte Prostata unmetabolisiert verließ.

Diese Erkenntnis könnte für die verminderte Ansprechbarkeit des enzymatischen Systems sprechen. Dabei bleibt aber unklar, ob diese mangelnde enzymatische Reaktion die Ursache für die Entstehung der Hypertrophie oder erst eine Folge der adenomatösen Wucherung ist.

4. im Adenomgewebe sind Speicherproteine für Dihydrotestosteron vorhanden, deren Kapazität größer ist als die der spezifischen Hormonrezeptoren und die

in größerer Anzahl vorhanden sind.

Diese Theorie wurde vor allem von Wurtman et al., (1968) diskutiert.

Mainwaring (1969 a b) wies Proteine im Prostatagewebe nach, die Steroidhormone mit einer kleineren Affinität binden können als die spezifischen Rezeptormoleküle.

Auch weniger spezialisierte Komponenten im Prostataadenom, wie Stroma- und Muskelgewebe, könnten als „Speicher“ fungieren. Das Dihydrotestosteron könnte an solche Speicherrezeptoren gebunden sein, die seine Metabolisierung verhindern. Die oben erwähnten Befunde von Giorgi et al. (1971) könnten auch in diesem Sinne interpretiert werden.

Den Speichermolekülen dürfte dann in vivo die Bedeutung zukommen, den Konzentrationsabfall der Androgenhormone unter einem bestimmten Niveau zu verhindern, wenn die verfügbare Steroidmenge kleiner wird.

5. eine endokrine Imbalanz infolge einer Erhöhung des Östrogenspiegels im alternden Organismus ist bei der Akkumulation von Dihydrotestosteron beteiligt.

4. Einfluß von Östrogenhormonen auf den Testosteronstoffwechsel

Ein Gleichgewicht der antagonistischen Aktion von Androgenen und Östrogenen scheint für die Erhaltung der Morphologie und für das Wachstum der Prostata von Bedeutung zu sein.

Die hypertrophierte Prostata beim Hund kann nach Verabreichung von Östrogenhormonen durch Schrumpfung der Acini und Tubuli verkleinert werden (Huggins et al., 1940)

Injektionen von Östradiol-17 beta an Ratten bewirkten in der Prostata Gewichtsabnahme, Atrophie des Epithels

und Zunahme des Stromagewebes. Gegenteilige Effekte können durch Testosteronanwendung erzielt werden (Offner, 1968).

Die Sensibilität der Prostata gegenüber Steroidhormonen ist nicht in allen Teilen der Drüse gleich.

Huggins et al. (1948) stellten fest, daß die Prostata des Menschen aus zwei physiologisch unterschiedlichen Einheiten besteht: einem östrogen-sensiblen Lobus anterior und einem androgen-empfindlichen Lobus posterior. Diese unterschiedliche Ansprechbarkeit der Vorsteherdrüse gegenüber männlichen und weiblichen Hormonen ist angeboren (Moore, 1947).

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß gerade dieser östrogen-sensible Anteil der Drüse der Ursprungsort des Prostataadenoms ist (Huggins et al., 1948).

Diese Berichte unterstreichen die Hypothese, daß eine Dysfunktion des endokrinen Systems und eine daraus resultierende Östrogen-Androgen-Imbalanz die Entstehung der Prostatahypertrophie im fortgeschrittenen Alter begünstigt.

Weitere Befunde unterstützen diese Annahme.

Beim normalen Mann werden täglich 50 Mikrogramm der zirkulierenden Androstendion- und Testosteronmenge in Östron und Östradiol umgewandelt (Brenner et al., 1969).

Dieser Abbauweg ist die Hauptquelle für die gegen-geschlechtlichen Östrogenhormone beim Mann. Die Testosteroneffekte im Organismus sind demnach Summe der Androgen- und Östrogenwirkungen.

Mit zunehmendem Alter nimmt die „Androgenität“ des Testosterons ab: Der Anteil des freien, potenteren Hormons wird zugunsten der protein-gebundenen, damit weniger effektiven Fraktion, kleiner (Kent et al., 1966; Young et al., 1968; Vermeulen et al., 1971).

Bei Prostataadenom-Kranken ist die Testosteronkonzentration

erniedrigt, während der Östrogenblutspiegel insgesamt ansteigt (Vermeulen, 1973).

Dieser Befund korreliert mit den Untersuchungsergebnissen von Farnsworth (1971), der im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Männern bei Patienten mit benigner Prostatahypertrophie einen auffällig niedrigeren Testosteronblutspiegel fand.

Das Dihydrotestosteron selbst kommt als Vorläufer für Östrogene nicht in Betracht (Thompson et al., 1971). Es ist daher ein Hormon mit rein androgenen Eigenschaften.

Der Anhäufung dieses Androgens in der Prostata, eines der Zielorgane des Testosteronstoffwechsels, könnte somit die Bedeutung zukommen, die Wirkung des erhöht vorhandenen Östrogenblutspiegels im alternden Organismus abzuschwächen. Da das Dihydrotestosteron spezifische Wirkungen auf das Wachstum der Prostata entfaltet, artet die Retention des Hormons aller Wahrscheinlichkeit nach in Hypertrophie aus.

Die Rolle der Östrogene in der Neutralisation von Androgenhormonen wird durch die Befunde von Koto et al. (1968) unterstrichen, die nach Östrogengabe eine Konzentrationserhöhung des testosteronbindenden Globulins festgestellt haben.

Ähnliche Erkenntnisse wurden von Bird et al. (1971) gewonnen. Die Autoren fanden nach Verabreichung von weiblichen Hormonen im Blut aller Patienten eine Zunahme der proteingebundenen Fraktion des Testosterons. Über die Wirkung von Östrogenen in vivo ist bekannt, daß sie am hypothalamischen-hypophysären System eingreifen und die Gonadotropinausschüttung der Hypophyse hemmen.

Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Androgenproduktion durch die Leydig'schen Zwischenzellen der Testes und zur Verminderung des Testosteronangebots an die Prostata.

Dieser Aktionsmodus der Östrogene wurde durch übereinstimmende Berichte bestätigt (Woodruff et al., 1960; Alder et al., 1968; Peterson et al., 1968; Kent et al., 1972; Stewart-Bentley et al., 1972)

Neben diesem extraprostatatischen, mit der Wirkung einer Orchiektomie vergleichbaren Aktionsmechanismus, interessierte eine direkte Beeinflußbarkeit des Testosteronstoffwechsels in der Prostata selbst. Beobachtungen ließen neben den zentralen Angriff der Östrogene auf die Hypophyse auch eine lokale Wirkung auf den Metabolismus in der Vorsteherdrüse erkennen.

Östrogenzugabe an Prostataorgankulturen bewirkte eine Abnahme der Epithelhöhe und eine squamöse Metaplasie (Lasnitzki, 1955 und 1966).

Die Arbeitsgruppe um Shimazaki (1965 b) beobachtete eine leichte Suppression des Testosteronabbaus durch kleinere Konzentrationen von Östradiol-17 beta (10^{-6} Mol/l), und eine stärkere Hemmung bei unphysiologisch hohen Konzentrationen von 10^{-4} Mol/l.

Der Vergleich einzelner Östrogenhormone ergab allerdings unterschiedliche Inhibitorpotenz.

Dieselbe Forschungsgruppe (Shimazaki et al., 1971) fand nach Inkubation der ventralen Rattenprostata mit ^3H -Testosteron eine Abnahme der 5 alpha-Reduktion durch natürliche und synthetische Östrogene. Dabei erwiesen sich die natürlichen Hormone als weitaus effektiver.

Der weitere Abbau des 5 alpha-Metabolits des Testosteron wurde durch Östradiol-17 beta nicht signifikant gehemmt: Die 3 alpha-Reduktion zum Androstandiol blieb nach Zusatz dieses natürlichen Östrogenhormons zu Inkubationen mit radiomarkiertem Dihydrotestosteron nahezu unverändert (Shimazaki et al., 1972).

Angaben über eine Hemmung des Testosteronabbaus durch Östradiol-17 beta und dem synthetischen Diäthylstilböstrol wurden auch von Groom et al. (1971) sowie von Peeling et al. (1972) nach Untersuchungen an Prostataorgankulturen der Ratte und des Hundes gemacht.

Farnsworth (1969) unterstrich besonders den Unterschied zwischen biologisch aktiven und inaktiven Östrogenen. während die Inhibitorwirkung des Östradiol-17 beta auf den Testosteronstoffwechsel in der Prostata gesichert zu sein scheint, sind über die Effekte des synthetischen Östrogens Diäthylstilböstrol unterschiedliche Angaben gemacht worden.

Die oben erwähnten Autoren stellten im Vergleich zum Östradiol-17 beta eine - wenn auch geringere - Hemmung des Testosteronmetabolismus durch Diäthylstilböstrol fest.

Jeglicher Effekt dieses synthetischen Östrogens in der Prostata wird hingegen von Clark et al. (1971) bestritten.

Ihre Befunde wurden durch in-vitro-Versuche von Belham et al. (1971) mit ventralen Rattenprostatae bestätigt.

Tveter et al. (1969) schließen eine Beeinflussung des Androgenstoffwechsels auf Prostataebene durch Östrogenhormone in vivo praktisch aus: Gleichzeitige Verabreichung von Testosteron und Östradiol-17 beta oder Diäthylstilböstrol an Ratten verminderte nicht die Aufnahme und Metabolisierung von Androgenhormonen. Eine ähnliche Überlegung äußerte Jonsson (1969) nach einer in-vitro-Inkubation der menschlichen Prostata. Für eine mögliche Wirkung der Östrogenhormone in der Vorsteherdrüse kommen zwei Mechanismen in Frage:
1. Hemmung der 5 alpha-Reduktase und damit Inhibition

der Dihydrotestosteron-Neubildung aus Testosteron.

2. Besetzung oder Beeinflussung der Dihydrotestosteron-rezeptoren.

Seit der Entdeckung von zwei getrennten Rezeptormolekülen für Androgene und Östrogene im Uterus der Ratte durch Jensen et al. (1968) wurde das Vorhandensein solcher Rezeptorproteine mit einer gegenseitigen Beeinflussung auch in der Prostata vermutet.

Fang et al. (1969 a) fanden im Cytosol von Zellen der ventralen Rattenprostata nach Inkubation mit Östradiol-17 beta ein Protein, das bei der Gradientenzentrifugation zur gleichen Stelle wanderte wie das Cytosol-Protein-Komplex des Dihydrotestosterons. Es konnte jedoch nicht festgestellt werden, ob es sich dabei nur um die Affinität von Östradiol-17 beta zum Dihydrotestosteronrezeptor handelte, oder ob zwei getrennte Rezeptormoleküle mit ähnlichen Laufeigenschaften vorhanden waren.

Jungblut et al. (1971) gelang der Nachweis von zwei gesonderten Rezeptoren für Androgen- und Östrogenhormone in der Prostata vom Kalb und vom Schwein. Zwischen diesen beiden Molekülen bestand eine Kreuzaffinität.

Die Autoren diskutieren die Folgen, die sich aus der gegenseitigen Beeinflussung der beiden Rezeptoren ergeben.

Danach könnte diese Kreuzaffinität unter normalen Bedingungen von untergeordneter Bedeutung sein. Anders sei es jedoch, wenn eine pathologische Imbalanz zwischen Östrogenen und Androgenen bestehe, oder wenn Östrogenhormone als Pharmaka verabreicht würden. Die empirisch gefundenen Besserungen der Prostatahypertrophie nach Behandlung mit Östrogenen könnten

auf Grund der Besetzung von Androgenrezeptoren erfolgt sein.

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, daß die Störung der Interaktion zwischen Dihydrotestosteron und den aktiven Stellen, die für seine Bindung und Retention verantwortlich sind, in einer Suppression des androgenbedingten Wachstums der Prostata resultieren dürfte.

Auch die Versuche mit Prostataperfusaten (Giorgi et al., 1972), bei denen eine Hemmung der Dihydrotestosteronaufnahme ins adenomatöse Gewebe durch höhere Östradiol-17 beta-Konzentrationen beschrieben wurde, könnten im Sinne dieser Kreuzaffinität der Rezeptoren ausgelegt werden.

5. Arbeitshypothese

Die folgende in-vitro-Studie mit menschlichem Adenomgewebe soll versuchen Aufschluß darüber zu geben,

1. ob Östrogene durch lokale Wirkung in der Prostata den Testosteronstoffwechsel beeinflussen können.

Unter der Voraussetzung, daß Dihydrotestosteron in der Pathogenese der Prostatahypertrophie eine Rolle spielt, interessiert vor allem die Hemmung der Neubildung dieses Hormons aus Testosteron.

2. ob das natürliche Östradiol-17 beta und das synthetische Östrogen Diäthylstilböstrol sich in ihrer Wirkung auf den Testosteronstoffwechsel unterscheiden. Dabei soll

3. eine Dosis ausgetestet werden, die eine eventuelle Therapie des Prostataadenoms in vivo ermöglicht.

C. Material und Methode

1. Gewebe

Das Gewebe von 6 histologisch gesicherten Prostataadenomen wurde untersucht.

Unmittelbar nach Entnahme durch suprapubische Prostataktomie wurde das Gewebe in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt.

Die Weiterverarbeitung erfolgte binnen zwei Stunden nach Operation.

2. Reagentien

7 alpha-H³-Testosteron (spezifische Aktivität 5000 mikro Ci pro mMol) wurde von Radiochemical Center Amersham (Berkshire, Großbritannien) bezogen. Es wurde in Propylen-Glykol gelöst.

Die Reinheit des radiomarkierten Testosterons wurde durch Auftragen auf Silica-Gel Platten (Fa. Merck, Darmstadt) mit Dünnschichtchromatographie (System Hexan: Methanol: Wasser 5: 4: 1 v/v/v) geprüft. Es ergab sich ein Reinheitsgrad von 95%.

Östradiol-17 beta (Fa. Schuchardt, München) und Diäthylstilböstrol (Fa. Merck, Darmstadt) wurden in Äthanol absolut gelöst. Vor der Zugabe der Östrogenhormone zu den Proben wurden die Lösungsmittel mit Hilfe eines schwachen Preßluftstroms eingedampft.

Folgende Referenzsteroiden, in Äthanol gelöst, wurden verwendet:

1. Androst-4-en-17 beta-ol-3-on = Testosteron
2. 5 alpha-androstan-17 beta-ol-3-on = Dihydrotestosteron
3. Androst-4-en 3,17-dion = Androstendion

4. 5 alpha-androstan-3 alpha,17 beta-diol = Androstandiol
5. 5 alpha-androstan-3 alpha-ol 17-on = Androsteron
6. 5 alpha-androstan-3 beta-ol 17-on = Epiandrosteron
7. 5 beta-androstan-3 alpha-ol 17-on = Äthiocholanolon
- (1. und 2. Fa. Schuchardt; 3., 5., 6., 7., Fa. Merck;
4. Fa. Ikapharm)

Für die abschließende Radioaktivitätsmessung wurde als Scintillationslösung 0,4% Omniflor^R (98% POP, 2% bis MSB, New England Nuclear, USA) in Toluol verwendet.

3. Versuchsanordnung

1. Inkubation - Metabolisierung des Testosterons

Je 300 mg Adenomgewebe wurden in Würfelform abgewogen und mit der Gewetsschere zerkleinert.

Die Inkubation des organischen Materials erfolgte mit einer absoluten Konzentration von 10^{-7} Mol/l 7 alpha-H³-Testosteron, das in Propylen-Glykol aufgelöst wurde (1 mikro Ci/0,1 ml), und mit Östradiol-17 beta oder Diäthylstilböstrol (beide gelöst in Äthanol absolut) in vier verschiedenen Konzentrationen:

Östradiol-17 beta

0,183 · 10^{-6} Mol/l
1,830 · 10^{-6} Mol/l
18,30 · 10^{-6} Mol/l
183,0 · 10^{-6} Mol/l

Diäthylstilböstrol

0,190 · 10^{-6} Mol/l
1,900 · 10^{-6} Mol/l
19,00 · 10^{-6} Mol/l
190,0 · 10^{-6} Mol/l

insgesamt acht Versuchsansätze pro Prostataadenom.

Die Lösungsmittel der Steroidhormone wurden zunächst

eingedampft und 2 ml Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer (KRPP) mit einem PH von 7,4 zugegeben.

Unter Zufuhr von O_2 und CO_2 im Verhältnis 95:5 (v/v) wurden die in den Bechergläsern befindlichen Versuchsansätze auf eine Schüttelmaschine (Fa. Koettermann, Typ 4010) gestellt und anschließend für 2 Stunden in einem Brutschrank (Fa. Haereus, Modell KB 600 K/ CO_2) inkubiert.

Danach wurde die ablaufende Reaktion durch Zugabe von 10 ml Diäthyläther gestoppt.

Abbildung 1 veranschaulicht schematisch das Vorgehen bei der Inkubation.

Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben bei $-20^{\circ}C$ aufbewahrt.

2. Extraktion der Steroide

a) Zertrümmerung

Nach dem Auftauen der Proben und Eindampfen des Diäthyläthers wurde das Gewebe unter Zugabe von 2 ml NaCl für 5 Minuten im Becherglas zertrümmert (Abb. 2 a und b). Das Inkubationsmedium und Adenommaterial wurden dabei zusammen verarbeitet.

Für den Zertrümmerungsvorgang wurde der Ultra-Turrax (IKA-Werke, Typ 18-10) verwendet.

Der entstandene Gewebebrei wurde in einen 30 ml kalibrierten Potter-Glaszylinder umgefüllt, und der Ultra-Turrax-Stab mit 2x3 ml physiologischer NaCl gespült.

Nach Zugabe der Spülflüssigkeit zum Gewebebrei erreichte die wässrige Phase im Potter-Glas ein Endvolumen von 10 ml (= 2 ml KRPP und 8 ml NaCl).

Die Zertrümmerung wurde durch einen letzten Spülgang mit ca. 10 ml Diäthyläther beendet, die im

Becherglas für den nächsten Arbeitsvorgang aufbewahrt wurden (Abb. 2 c-d).

b) Homogenisation

Der Gewebebrei wurde unter Eiskühlung mit dem Potter-Elvehjem-Homogenisator (Fa. Braun) für 5 Minuten homogenisiert, und das Homogenat in Schüttelbirnen umgefüllt.

Anschließend erfolgte die Spülung des Homogenisatorstabes im Potter-Gefäß mit 2 x ca. 25 ml Diäthyläther. Nachdem auch die bereitstehenden 10 ml im Becherglas in diesen Vorgang einbezogen wurden, betrug die Ätherphase ca. 60 ml.

In Abbildung 2 (e-g) ist die Homogenisation dargestellt.

EXTRAHIERUNG

Die Steroide wurden aus der wässrigen Phase des Homogenats auf einer Schüttelmaschine (Fa. Bühler, Typ Sm 6 E) bei 150 UPM für 5 Minuten extrahiert. Die Trennung der wässrigen Phase vom Äther erfolgte anschließend durch eine 5 Minuten Zentrifugation bei 2000 UPM.

Nach Wiederholung der Extraktion betrug die Radioaktivität im wässrigen Milieu nur noch 1% der Anfangsaktivität und wurde daraufhin verworfen. Danach wurde die Ätherphase mit Hilfe einer Pipette in einer neuen Schüttelbirne umgefüllt. Nach Zugabe von je 20 Mikrogramm der nichtmarkierten Referenzsteroiden wurde der Diäthyläther eingedampft. Abbildung 2 (h-l) zeigt schematisch diesen Vorgang.

3. Darstellung der Steroidhormone

a. Dünnschichtchromatographie

Die in der Schüttelbirne befindlichen Steroide wurden in 0,2 ml Chloroform gelöst und auf Silica-Gel F 254-Platten mit Schichtdicke von 250 Mikrom und 20x20 cm Kantenlänge (Fa. Merck) aufgetragen. Die Überführung der gelösten Steroide auf die Kiesel-Gel-Platte erfolgte mit einer Mikrospritze (Glenco Scientific, Inc., Houston, USA).

Für die Radiochromatographie wurde eine Bahnbreite von 4 cm gewählt.

Die Kiesel-Gel-Platten wurden anschließend in gesättigten Tanks zweimal entwickelt. Als Laufmittel wurde eine Chloroform-Methanol-Lösung (99:1, v/v) verwendet.

In Abbildung 3 a ist die dünnschichtchromatographische Methode aufgezeichnet.

b. Identifizierung der Steroide

Die Identifizierung von Testosteron und seiner Metaboliten erfolgte:

I. durch Referenzsubstanzen, die auf einer separaten Bahn (Kontrollbahn in Abb. 3 a) auf der Platte aufgetragen, und nach Beendigung der Dünnschichtchromatographie mit Molybdatphosphorsäure (Sprühreagenz 3,5%, Fa. Merck) sichtbar gemacht wurden (siehe Abb. 4).

Mit Hilfe dieser bekannten Referenzsteroiden wurden Androstane ohne Doppelbindung im Ring A (Dihydrotestosteron und Androstandiol) durch chromatographischen Vergleich identifiziert.

II. durch UV-Licht der Wellenlänge 254 nm.

Bei diesem Verfahren wurden die Steroide mit einer

Doppelbindung (δ^4 -Steroide = Testosteron und Androstendion) lokalisiert.

III. durch die Radiochromatographie mit dem Dünnschichtscanner II (Fa. Berthold), wobei die Lage der H^3 -Androgenderivate gekennzeichnet wurde.

Sie erlaubte die Aussage, daß Substanzen, welche in niedriger Konzentration vorhanden waren, mit den Steroiden identisch waren, die durch UV-Licht und Färbung der Kontrollbahn sichtbar gemacht wurden. (Abb. 4).

IV. durch Rekristallisierung der einzelnen Derivate bis zur konstanten spezifischen Aktivität nach der Methode von Axelrod et al. (1965) .

4. Messung der Radioaktivität

Die identifizierten, radioaktiven Bezirke wurden einzeln ausgekratzt (Abb. 3 b), und die Steroide über eine Elutionskolonne (siehe Abb. 3 c) mit einer Dichlormethan-Methanol-Lösung (9:1, v/v) vom Silica-Gel getrennt.

Pro Probe wurden ca. 80 ml Elutionsflüssigkeit verwendet. Die elutionsbedingten Radioaktivitätsverluste lagen stets unter 5%.

Das Eluat wurde mit Hilfe von Preßluft eingedampft und die Steroide anschließend in 2 ml Methanol rekonstituiert.

Danach wurden 1/10 der radioaktiven Lösung mit einer Mikroliterpipette (Fa. Eppendorf) in ein Zählröhrchen (New England Nuclear, Boston, USA) eingebracht (Abb. 3 e und f).

Nach Zugabe von 20 ml 0,4% Omniflor in Toluol wurde die Radioaktivität im Tri-Carb-Liquid-Scintillationsspektrometer (Fa. Packard, Typ 3310) gemessen.

Als interner Standard diente ^{226}Ra . die Aktivitäts-

ausbeute im H^3 -Kanal lag bei 45%, der Meßfehler war kleiner als 3%.

Ca. 60% der eingesetzten Aktivität wurden wieder aufgefunden.

D. Statistische Auswertung

Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Stichprobenfehler jedes der identifizierten Androgene ermittelt.

Die in sechs Prostataadenomen entstandenen radiomarkierten Steroidfraktionen wurde dabei einzeln, entsprechend den getesteten Konzentrationen von Östradiol-17 beta und Diäthylstilböstrol ausgewertet, und zwar getrennt nach den beiden Östrogenhormonen.

Mittelwerte wurden nach der Gleichung

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i \quad \text{errechnet.}$$

Dabei ist

n = Anzahl der Meßwerte pro Fraktion

x_i = der i -te Meßwert der Fraktion

Für die Berechnung der Standardabweichung wurde folgende Gleichung angewandt:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes (= Stichprobenfehler) wurde wie folgt errechnet:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Ferner wurde insbesondere die Abhängigkeit der jeweils entstandenen Metabolitenfraktion (= Wirkung) von den getesteten Inhibitorkonzentrationen von Östradiol-17 beta und Diäthylstilböstrol (= Dosis) untersucht.

Bei der Überprüfung zweier veränderlicher Größen (Dosis und Wirkung) kann ihre funktionelle Beziehung durch Zufallseinflüsse überlagert sein (Franke, 1969). Für die Feststellung einer funktionellen Abhängigkeit zwischen beider Größen eignet sich besonders die Erstellung einer linearen Regression. Sie kann nach der Gleichung

$$\hat{y} = bx + a \quad \text{ermittelt werden.}$$

Dabei ist

a = Streckenabschnitt auf der Y-Achse

b = Tangens des Steigungswinkels der Geraden

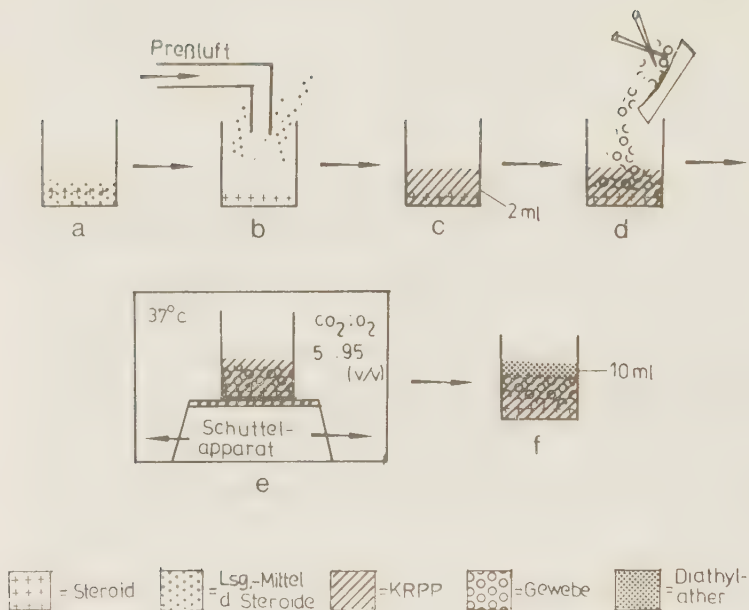


Abb. 1: schematische Darstellung des Inkubationsvorganges
a. gelöste Steroidhormone b. Eindampfen des Lösungsmittels c. Zugabe von 2 ml KRPP d. Zusatz von 300 mg Adenomgewebe e. Inkubation im Brut-schrank für 2 Std. f. Stoppen der Reaktion mit 10 ml Diäthyläther

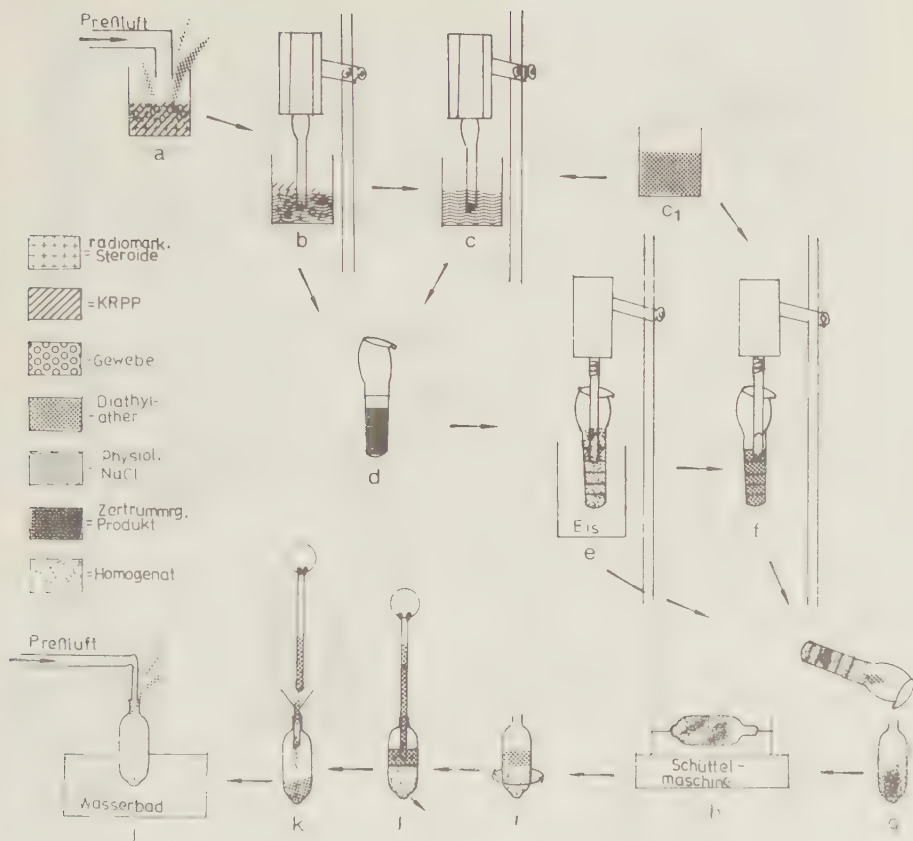


Abb. 2: Schematische Darstellung der Extraktion

a. Eindampfen des Diäthyläthers; b. Zugabe von 2 ml NaCl und Zerkümmung; c. 1. Spülgang mit 2x3 ml NaCl; c₁. 2. Spülgang mit 10 ml Diäthyläther. Aufbewahren der Flüssigkeit; d. Umfüllen des Zerkümmungsproduktes und Spül-NaCl ins Pottergefäß; e. Homogenisieren mit 1. Spülgang mit 50 ml Diäthyläther und 10 ml aus Vorgang c₁; f. 2. Spülgang mit 50 ml Diäthyläther und 10 ml aus Vorgang e; g. Aufheben des Homogenats und Spüläthers in Schüttelbirne; h. Extraktion: 1. 2 mal Extraktion, 2. 2 mal Extraktion; i. Abpipettieren der Ätherphase; k. Überführung der gebildeten Steroide in 2. Schüttelbirne; l. Eindampfen des Diäthyläthers

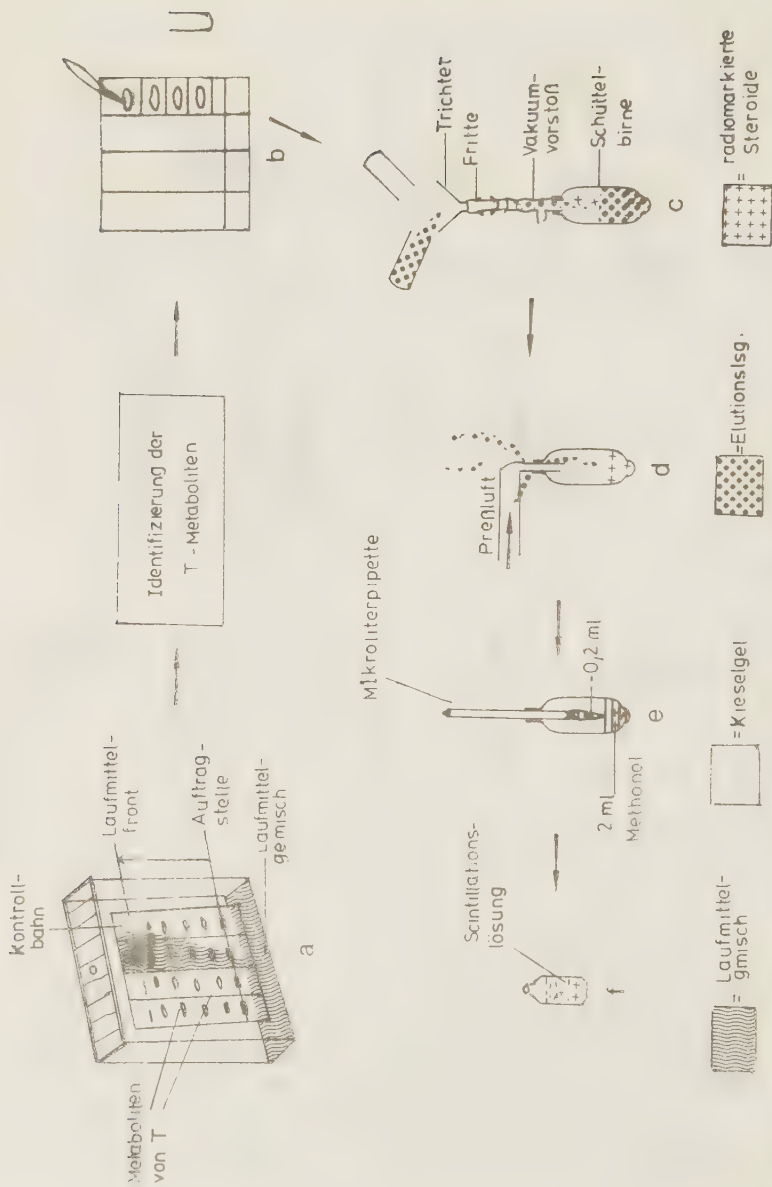


Abb. 3: Schematische Darstellung der Dünnschichtchromatographie und Aktivitätsmessung
a, Entwickeln der Platte im Laufbad; b, Auskratzen der radioaktiven Bezirke; c, Elutionskolonne d, Eindampfen
des Elutionslsg.; e, Zugabe von 2 ml Methanol und Entnahme von 1/10 mit Mikroliterpipette f, Einbringen der
0,2 ml in Zählröhrchen mit Scintillationslsg.

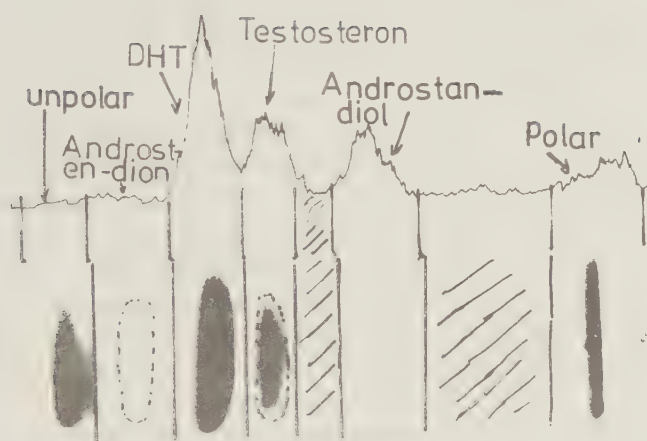


Abb. 4: Dünnschichtchromatogramm der Kontrollbahn nach Färbung mit Molybdatphosphorsäure

Die mit unterbrochenen Linien umkreisten Felder stellen sich unter UV- Licht dar.

Zur Identifizierung der Testosteronmetaboliten wird deren Laufverhalten auf der Kieselgel Platte mit der Kontrollbahn verglichen und durch das oben abgebildete Radiochromatogramm bestätigt.

E. Ergebnisse

In den Tabellen 1-4 sind die Einzelmeßwerte von Testosteron und seiner Metaboliten in Prozenten der wiederaufgefundenen Aktivität wiedergegeben. Um einen besseren Vergleich der Ergebnisse der beiden Versuchsreihen zu ermöglichen, wurden die Molarwerte von Östradiol-17 beta und Diäthylstilböstrol (der gleichen Größenordnung) einander gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigen, daß die Fähigkeit der Prostata, exogen zugeführtes Testosteron zu metabolisieren, durch Zusatz von Östrogenhormonen erhalten bleibt. Als Hauptmetaboliten des Testosteronabbaus wurden 5 alpha Dihydrotestosteron (= DHT) und Androstandiol identifiziert.

Daneben entstanden Androstendion sowie polare und unpolare Stoffwechselprodukte. Die letzteren kamen in ca. 5-10% vor. Ihr Anteil war nach Zugabe von Diäthylstilböstrol in jeder Konzentration höher als nach Behandlung mit Östradiol-17 beta.

In Abbildung 5 sind die Meßergebnisse für die Fraktion des Dihydrotestosterons graphisch ausgewertet. Es geht hervor, daß das natürliche Östrogen - Östradiol-17 beta die Umsatzrate von Testosteron zu Dihydrotestosteron in Konzentrationen von $0,183-18,3 \cdot 10^{-6}$ Mol/l, die in vivo innerhalb des physiologischen Bereiches liegen, praktisch nicht hemmt.

Erst in der Konzentration von $183,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l tritt eine Hemmung auf etwa 50% des Ausgangswertes ein.

Beim Diäthylstilböstrol läßt sich sogar bei der vergleichbaren Konzentration von $190,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l keine nennenswerte Hemmung der Produktionsbildung erreichen.

Die statistische Auswertung ergab bei den Inkubationen mit Östradiol-17 beta eine gesicherte Korrelation zwischen der Dihydrotestosteron-Bildung (= Wirkung) und den Molargewichten des zugesetzten Östrogens (= Dosis).

Die Regressionsgleichung lautet:

$$\hat{y} = 0,2x + 41,7$$

Die Behandlung mit Diäthylstilböstrol ergab dagegen keine lineare Beziehung zwischen Wirkung und Dosis.

Aus Abbildung 6 geht hervor, daß beim anderen 5 alpha-Reduktionsprodukten, dem Androstandiol, sowohl bei den Versuchsansätzen mit Östradiol-17 beta als auch in den Experimenten mit Diäthylstilböstrol lediglich bei der 1000-fachen Ausgangskonzentration eine geringfügige Hemmung der Neubildung gegenüber dem Ausgangswert eintritt.

Für beide Inkubationsreihen ergab sich anhand des Beobachtungsmaterials keine statistisch gesicherte Korrelation zwischen Wirkung und Dosis.

Das Verhalten der prozentual kleinen Fraktion des Androstendions, die in einem reversiblen Gleichgewicht mit Testosteron steht, zeigt Abbildung 7 .

In der höchsten Konzentration von $183,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l hemmt Östradiol-17 beta die Umsatzrate von Testosteron zu diesem Metaboliten um etwa 25% gegenüber dem Ausgangswert.

Hier ergab sich eine gesicherte Korrelation zwischen Dosis und Wirkung .

Die Regressionsgleichung lautet:

$$\hat{y} = 0,009x + 3,8$$

Diäthylstilböstrol hemmt die Bildung von Androstendion

im Grunde nicht.

Unter der Einwirkung dieses synthetischen Östrogens entstand prozentual insgesamt mehr Androstendion als bei den Inkubationen mit Östradiol-17 beta. Abbildung 8 zeigt das Verhalten des Testosterons, des Ausgangshormons für die Metaboliten.

Mit zunehmender Inhibitor-konzentration von Östradiol-17 beta nimmt die Menge des unmetabolisierten Testosterons zu. Dabei ist eine verhältnismäßig hohe Konzentration dieses nichtumgesetzten Hormons bei der höchsten Molarität des natürlichen Östrogens bemerkenswert.

Auch hier besteht eine gesicherte Beziehung zwischen Dosis und Wirkung.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$\hat{y} = 0,3x + 33,1$$

Bei den Experimenten mit Diäthylstilböstrol nahm die Testosteronfraktion mit zunehmender Inhibitor-konzentration ebenfalls linear zu, allerdings weniger stark als beim Östradiol-17 beta.

Der Unterschied in der unmetabolisierten Testosteron-menge zwischen dem natürlichen und synthetischen Östrogen ist besonders auffällig in den Inkubationen mit der höchsten Konzentration der beiden Hormone.

Tabellen 1-4: Wiederauffindung von T und seiner Metaboliten bei 6-facher Wiederholung der Inkubation mit ^3H - T und einer steigenden Inhibitorkonz. von Östradie-17 bzw. Diäthylstilböstrel. Angaben in Prozent der wiederaufgefundenen Aktivität.
 PA= Prostataadenom; I= Androstandiol; II= Testosteron;
 III= 5- DHT; IV= Androstendion; V= polare+unpolare

Tabelle 1: $0,183 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Ö a) $0,190 \cdot 10^{-6}$ Mol /l DÄS

PA	I	II	III	IV	V	PA	I	II	III	IV	V
1	18,7	24,6	38,2	3,9	14,6	1	2,4	41,0	38,2	2,6	15,8
2	14,4	23,5	51,7	3,4	7,0	2	13,5	30,4	41,8	4,4	9,9
3	22,0	31,2	34,5	3,4	8,9	3	15,6	31,1	35,9	3,8	13,6
4	20,3	27,6	42,5	3,7	5,9	4	13,2	27,7	39,4	9,7	10,0
5	15,6	31,1	42,9	3,5	6,9	5	16,7	30,6	43,1	2,9	6,7
6	18,8	32,0	34,9	4,6	9,7	6	20,4	25,7	38,9	3,4	11,6
$\bar{x}$	18,3	28,3	40,8	3,7	8,8		13,6	31,1	39,5	4,5	11,3
s	2,8	3,7	6,4	0,5	3,1		6,1	5,3	2,6	2,6	3,2
s $\bar{x}$	1,2	1,5	2,6	0,2	1,3		2,5	2,2	1,0	1,1	1,3

Tabelle 2: $1,83 \cdot 10^{-6}$ Mol /l Ö a) $1,90 \cdot 10^{-6}$ Mol /l DÄS

PA	I	II	III	IV	V	PA	I	II	III	IV	V
1	2,1	37,2	44,6	4,4	11,7	1	2,7	48,3	31,9	3,1	14,0
2	6,9	47,9	35,2	4,2	5,8	2	10,8	28,8	48,4	4,7	7,3
3	13,2	36,1	40,0	4,0	6,7	3	22,3	27,0	37,4	3,1	10,2
4	8,9	40,5	41,5	3,3	5,8	4	18,2	27,1	38,1	7,5	9,1
5	10,9	37,0	43,1	3,8	5,2	5	13,7	31,2	45,7	3,6	5,8
6	13,7	25,4	45,4	3,8	11,7	6	24,9	27,6	35,1	2,9	9,5
$\bar{x}$	9,3	37,3	41,6	3,9	7,8		15,4	31,7	39,4	4,1	9,3
s	4,4	7,3	3,7	0,4	3,0		8,1	8,3	6,3	1,8	2,8
s $\bar{x}$	1,8	3,0	1,5	0,1	1,2		3,3	3,4	2,6	0,7	1,1

Tabelle 3: $18,3 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Ö a) $19,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l DÄS

PA	I	II	III	IV	V	PA	I	II	III	IV	V
1	7,5	33,6	51,6	4,0	3,3	1	1,2	37,0	44,1	4,2	13,5
2	10,1	47,5	31,4	3,7	7,3	2	11,7	36,0	36,5	5,1	10,7
3	9,7	40,7	39,5	5,0	5,1	3	23,2	32,4	33,9	2,8	7,7
4	10,4	55,9	23,1	2,9	7,7	4	19,3	31,7	36,4	4,2	8,4
5	10,5	35,4	45,5	3,2	5,4	5	3,5	51,9	35,6	3,8	5,2
6	14,4	28,3	50,5	3,4	3,4	6	12,2	28,3	47,0	4,6	7,9
$\bar{x}$	10,4	40,2	40,3	3,7	5,4	$\bar{x}$	11,8	36,2	38,9	4,1	8,9
s	2,2	10,8	11,3	0,7	1,9	s	8,6	8,3	5,3	0,8	2,8
$s_{\bar{x}}$	0,9	4,1	4,6	0,3	0,8	$s_{\bar{x}}$	3,5	3,4	2,2	0,3	1,2

Tabelle 4: $183 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Ö a) $190 \cdot 10^{-6}$ Mol/l DÄS

PA	I	II	III	IV	V	PA	I	II	III	IV	V
1	10,3	46,7	28,9	3,4	10,7	1	2,8	43,4	44,7	2,3	6,8
2	6,7	62,6	18,2	3,4	9,1	2	11,8	32,7	35,2	3,3	17,0
3	2,2	84,7	3,2	2,6	7,3	3	13,2	46,6	31,3	3,5	5,4
4	9,7	76,2	8,2	1,8	4,1	4	13,0	37,5	36,3	9,7	3,5
5	14,9	54,8	22,6	3,0	4,7	5	11,6	44,0	37,1	2,7	4,6
6	18,4	44,0	27,3	3,0	7,3	6	11,5	35,1	38,9	5,1	9,4
$\bar{x}$	10,4	61,5	18,1	2,9	7,2	$\bar{x}$	10,6	39,9	37,2	4,4	7,8
s	5,7	16,3	10,4	0,6	2,5	s	3,9	5,6	4,4	2,8	4,9
$s_{\bar{x}}$	2,3	6,6	4,2	0,2	1,0	$s_{\bar{x}}$	1,6	2,3	1,8	1,1	2,0

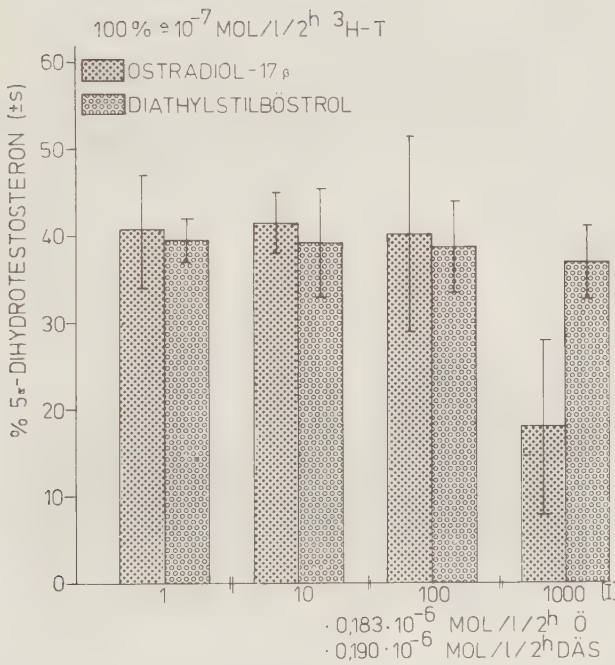


Abb. 5: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für Dihydrotestosteron bei 6-facher Wiederholung der Inkubation und einer steigenden Inhibitorkonzentration von Östradiol- 17 beta bzw. Diäthylstilböstrol. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität

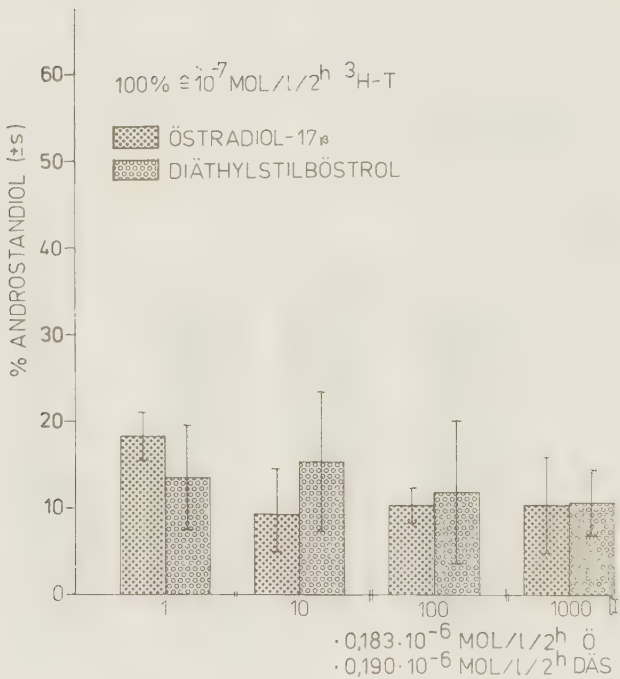


Abb. 6: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für Androstadiol bei 6-facher Wiederholung der Inkubation und einer steigenden Inhibitorkonzentration von Östradiol- 17 beta bzw. Diäthylstilböstrol. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität

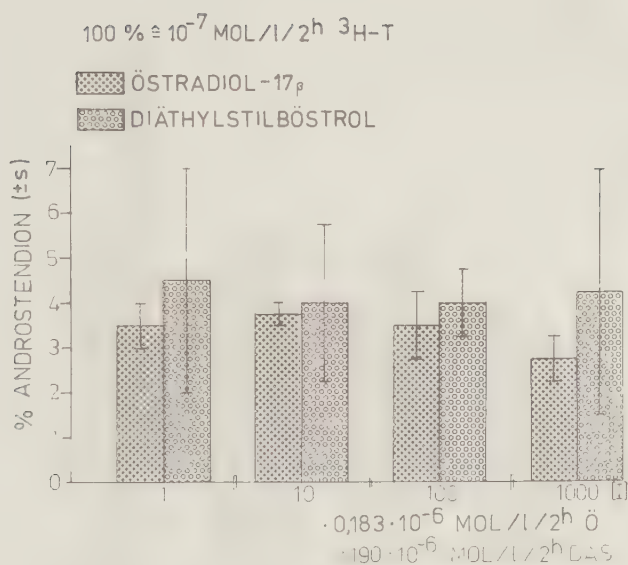


Abb. 7: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für Androstendion bei 6-facher Wiederholung der Inkubation und einer steigenden Inhibitorkonzentration von Östradiol- 17 beta bzw. Diäthylstilböstrol. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität.

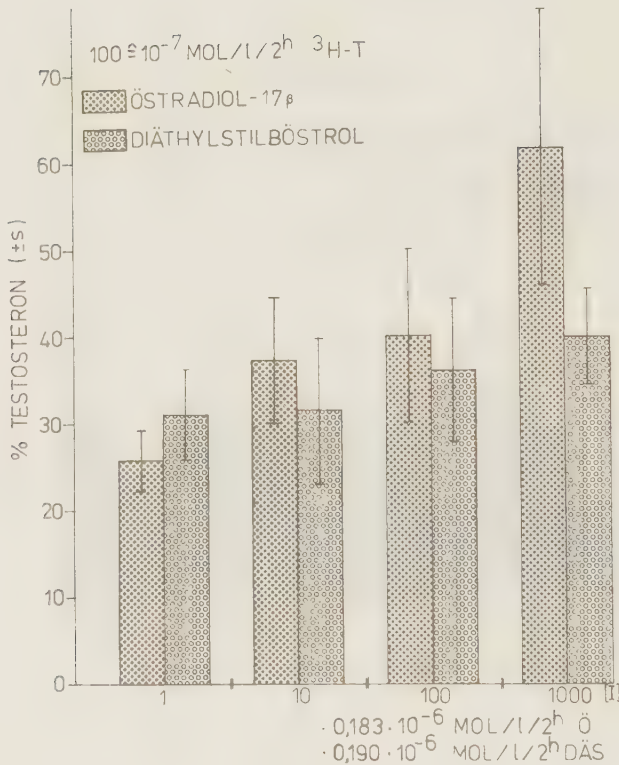


Abb. 5: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für Testosteron bei 6-facher Wiederholung der Inkubation und einer steigenden Inhibitorkonzentration von Östradiol- 17 beta bzw. Diäthylstilböstrol. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität.

F. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen insgesamt die Fähigkeit der adenomatös veränderten Prostata, unter in-vitro-Bedingungen exogen zugeführtes Testosteron zu verstoffwechseln.

Die in dieser Studie gewählte Testosteronkonzentration von 10^{-7} Mol/l liegt im physiologischen Bereich, so daß die Bedingung für eine optimale Enzymaktivität und damit für die Umsetzung des Hormons gegeben ist (Moore et al., 1972).

Ein Vergleich von in-vivo-Versuchen mit H^3 -Testosteron (Becker et al., 1971) mit in-vitro-Inkubationen (Siiteri et al., 1970; Gloyna et al., 1970) zeigt die Identität der entstehenden Androgenmetaboliten und deren prozentuale Verteilung.

Demnach ist eine in-vitro-Untersuchung über die Beeinflussbarkeit des Testosteronabbaus, die die in-vivo-Verhältnisse „nachahmt“ zulässig.

Zusatz eines Cofaktors ($NADPH_2$) ist für die ablaufenden Reaktionen bei in-vitro-Experimenten bis zu zwei Stunden nicht erforderlich, da das zelleigene Coenzym intakt bleibt (Gloyna et al., 1970; Farnsworth, 1971).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die metabolische Aktivität der Prostata in der Umsetzung von radiomarkiertem Testosteron weder durch die Inkubation mit einem natürlichen Östrogen - dem Östradiol-17beta - noch durch die Zugabe des synthetischen Diäthylstilböstrol völlig unterdrückt.

Als Hauptmetaboliten entstanden in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Farnsworth et al., 1962 und 1963; Farnsworth, 1969; Shimazaki et al., 1965 b und 1971) die 5 alpha Reduktionsprodukte des Testosterons,

Dihydrotestosteron und Androstandiol.

Daneben wurden Androstendion, und nicht näher untersuchte polare und unpolare Stoffwechselprodukte des Testosteronabbaus gefunden.

Eine Identifizierung und statistische Auswertung der Letztgenannten erschien für die Fragestellung unwesentlich zu sein, da nach übereinstimmenden Untersuchungen diese Substanzen kaum von Bedeutung für die Pathogenese des Prostataadenoms sind.

Nach Angaben von Winter et al. (1972) beträgt der normale Blutspiegel für Östradiol-17 beta 1,5-4,0 mg/100 ml.

Die in dieser Studie gewählten niederen Molaritäten von $0,183 - 18,3 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Östradiol-17 beta und von $0,190 - 19,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Diäthylstilböstrol liegen in vivo demnach im physiologischen Bereich.

In diesen Konzentrationen erwies sich das Östradiol-17 beta aber als wenig effektiv hinsichtlich der Hemmung der Dihydrotestosteronbildung.

Zwar wurde eine Korrelation zwischen Wirkung und Dosis festgestellt, jedoch war die Hemmung so gering, daß sie unter in-vivo-Bedingungen kaum von Bedeutung sein dürfte.

Erst in einer hohen Konzentration von $183,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Östradiol-17 beta trat eine signifikante Hemmung der Dihydrotestosteronneubildung auf etwa 50% des Ausgangswertes ein.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Shimazaki et al. (1965 b) überein, die in physiologischen Konzentrationen von 10^{-6} Mol/l eine geringfügige Hemmung des Testosteronstoffwechsels fanden.

Erst nach Anwendung unphysiologisch hoher Dosen von 10^{-4} Mol/l der Östrogenhormone wurde die Metabolisierung des Testosterons signifikant unterdrückt.

Die Dosis von mindestens $183,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Östradiol-17 beta wäre demnach die Konzentration, die in vivo die metabolische Leistung der Prostata beeinflussen könnte.

Das Einsetzen einer so hohen Dosierung im klinischen Bereich ist aber wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere auf das Gefäßsystem, nicht praktikabel.

Das synthetische Hormon Diäthylstilböstrol erwies sich verglichen mit Östradiol-17 beta als völlig ineffektiv in der Hemmung der Dihydrotestosteron-entstehung.

Keine der vier getesteten Konzentrationen des synthetischen Hormons bewirkte eine signifikante Abnahme der Bildung dieses 5 alpha-Reduktionsproduktes. Ähnliche Befunde wurden von anderen Autoren erhoben: Tveter et al. (1969), Belham et al. (1971), Clark et al. (1971).

Die Arbeitsgruppen um Shimazaki (1965 b), Leav (1971) und Peeling (1972) stellten dagegen eine - wenn auch geringere - Hemmung der metabolischen Leistung der Prostata nach Diäthylstilböstrolbehandlung fest. Ähnliche Wirkung wurde durch die Anwendung des synthetischen Östrogens in Versuchen mit Prostata-organkulturen (Groom et al., 1971) erzielt.

Das andere 5 alpha-Reduktionsprodukt des Testosterons, Androstandiol, zeigt ein ähnliches Verhalten wie das Dihydrotestosteron; jedoch ist die Hemmung in der Bildung dieses Androgens auch bei der 1000-fachen Ausgangskonzentration, und zwar sowohl von Östradiol-17 beta als auch von Diäthylstilböstrol nur gering gegenüber dem Ausgangswert.

Entweder wurde hier die Reduktion von Dihydrotestosteron zu diesem Hormon, wie schon von Shimazaki et al. (1972)

vermutet, nur wenig beeinflusst; oder das entstandene Dihydrotestosteron wurde schneller zu Androstandiol umgesetzt, als in der gleichen Zeit Dihydrotestosteron aus Testosteron gebildet wurde.

Dies könnte bedeuten, daß hohe Östradiol-17 beta-Dosen einen beschleunigten Abbau des Dihydrotestosterons bedingen, um einer Akkumulation dieses Hormons entgegenzuwirken.

Experimente haben gezeigt, daß der Weg vom Testosteron zum Androstandiol das Dihydrotestosteron als Zwischenprodukt hat (Bruchowsky et al., 1968 a b). Diese Reaktion mag unter normalen Bedingungen überwiegen.

Andere Verhältnisse können jedoch herrschen, wenn unter hoher Dosen eines Östrogens die Dihydrotestosteronbildung zurückgeht.

Unter solchen Bedingungen könnte das Testosteron einen Seitenweg suchen, um seine biologisch aktivere Form zu erreichen.

Eine solche Nebenreaktion könnte auch die weitgehende Unbeeinflussbarkeit der Androstandiolbildung unter Östrogenhormonen erklären.

Ein Seitenweg des Testosteronabbaus zum Androstandiol, der das Dihydrotestosteron nicht als Intermediärmetaboliten aufweist, ist jedoch bislang reine Spekulation.

Die anderen Metaboliten des Testosteronabbaus, die in diesem Experiment gefunden wurden und die für die Pathogenese des Prostataadenoms von untergeordneter Bedeutung zu sein scheinen, müssen entsprechend unter dem Aspekt eines Ausweichstoffwechsels betrachtet werden.

Das Androstendion, welches in einem reversiblen Gleichgewicht mit Testosteron steht, nimmt unter Östradiol-17 beta-Zusatz nur geringfügig ab.

Dieser Befund ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Reaktion ohnehin ganz zugunsten des Testosterons abläuft.

Eine geringfügige Hemmung der 17 beta-Steroiddehydrogenase kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung dieses Enzyms durch Östradiol-17 beta wurde von Farnsworth (1971) vermutet.

Die Inkubationen mit Diäthylstilböstrol erbrachten dagegen keine Abnahme der Androstendionkonzentration. Auch der Anteil der polaren und unpolaren Stoffwechselprodukte des Testosterons war unter Diäthylstilböstrolwirkung höher.

Diese Befunde zeigen, daß die metabolische Leistung der Prostata nach Zusatz dieses synthetischen Östrogens insgesamt reger war, und unterstreichen die unterschiedliche Wirkung der beiden untersuchten Hormone.

Dieser Unterschied zwischen Östradiol-17 beta und Diäthylstilböstrol in der Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge im Prostataadenom wird noch deutlicher, wenn man die Hauptmetaboliten des Testosteronabbaus - die Produkte der 5 alpha-Reduktase - zusammenfaßt (Abbildungen 9 und 10).

Die Umsetzung von Testosteron ist enzymkatalysiert (Fredrickson et al., 1971); dabei ist das Androstandiol Endprodukt einer Reaktion, die von Testosteron über Dihydrotestosteron verläuft.

Die androgenische Wirksamkeit des Testosterons in der Prostata ist demnach von der Konversion des Dihydrotestosterons zum Androstandiol abhängig (Bruchowsky, 1970), so daß eine Zusammenfassung der 5 alpha-Metaboliten zulässig ist.

Aus den Abbildungen geht hervor, daß sich das Testosteron fast spiegelbildlich zu seinen 5 alpha-Reduktationsprodukten

verhält: nehmen diese Substanzen an Konzentration ab, so steigt gleichsinnig die Menge des unmetabolisierten Testosterons.

Während dieser entgegengesetzte Mechanismus in der 1000-fachen Ausgangskonzentration von Östradiol-17 beta bemerkenswert ist (Abbildung 9), findet man beim Diäthylstilböstrol in der vergleichbaren Molarität nur eine geringfügige Abnahme der 5 alpha-Metaboliten, und eine entsprechend kleine Zunahme der unmetabolisierten Testosteronmenge (Abbildung 10).

Das unterschiedliche Verhalten der beiden untersuchten Östrogene könnte auf ihre voneinander abweichende molekulare Konfiguration zurückzuführen sein.

Dieses Postulat wird durch einige Befunde unterstützt. Shimazaki et al. (1965 b) testeten verschiedene Östrogenhormone und stellten fest, daß die natürlichen Hormone effektivere Inhibitoren des Testosteronstoffwechsels waren als die synthetischen.

Ähnliche Befunde wurden von Farnsworth (1969) erhoben. Auch Clark et al. (1971) fanden eine unterschiedliche Inhibitorpotenz unter Östrogenhormonen.

So erwies sich das Östriol wirkungsvoller als Östradiol-17 beta, während das Diäthylstilböstrol praktisch ineffektiv war.

Die Arbeitsgruppe um Jungblut (1971) beobachtete in den Prostatae vom Kalb und Schwein schon bei einer geringen Veränderung des molekularen Aufbaus weiblicher Hormone eine verminderte Adsorption an den Östrogenrezeptoren.

In Fortführung ihrer theoretischen Überlegungen über die Kreuzaffinität von Östrogen- und Androgenrezeptoren unter pathologischen Bedingungen, und nach Verabreichung von Östrogenhormonen als Pharmaka, könnte man für das Diäthylstilböstrol eine verminderte Affinität zu den Androgen-Rezeptor-

proteinen annehmen.

Eine stärkere Adsorption von Östradiol-17 beta an den Androgenrezeptoren könnte dagegen in hohen Konzentrationen die Hemmung der Dihydrotestosteronbildung an diesen Orten des Testosteronabbaus verursacht haben.

Andererseits müßte die Möglichkeit einer hohen Affinität des Diäthylstilböstrols zu den Östrogenrezeptoren erwogen werden.

Solch eine feste Bindung des synthetischen Hormons durch die eigenen Rezeptormolekülen hätte zur Folge, daß der Testosteronabbau weitgehend ungestört weiterverläuft, auch dann, wenn eine gewisse Adsorption des Diäthylstilböstrols an den Androgen-Bindungsarten bestünde.

Neben der Hemmung des Androgenmetabolismus durch Konkurrenz am Rezeptor kommt für die Östrogenhormone ein weiterer Wirkungsmechanismus - der Hemmung von Enzymen, die für den Testosteronumsatz verantwortlich sind - in Betracht.

Die Östrogene sind jedoch für die 5 alpha-Reduktase nicht substratspezifisch, da sie, im Gegensatz zu den Androgenen, einen dreifach ungesättigten A-Ring haben.

Aus diesem Grunde scheint ein kompetitiver Hemmungstyp unwahrscheinlich.

Die Abnahme der metabolischen Leistung der adenomatös veränderten Prostata um ca. 50% des Ausgangswertes bei der höchsten Dosierung von Östradiol-17 beta, und um ca. 9% bei der vergleichbaren Konzentration von Diäthylstilböstrol, könnte ebenso auf einer direkten Schädigung der Zellen mit der daraus resultierenden Abschwächung des enzymatischen Systems beruhen. Dadurch könnten morphologische Veränderungen -

Atrophie der Epithelzellen, squamöse Metaplasie, Abnahme der sekretorischen Aktivität - resultieren, wie sie von Huggins et al. (1940) sowie von Lasnitzki (1955 und 1966) beschrieben wurden. Dabei müßte das natürliche Östrogen stärkere destruierende Eigenschaften in der Prostata besitzen als das Synthetische.

Gesichert ist die in-vivo-Wirkung von Östrogenhormonen auf das hypothalamische-hypophysäre-System mit einer nachfolgenden Hemmung der Gonadotropinausschüttung. Die daraus resultierende Abnahme der Androgenproduktion durch die Testes wirkt sich günstig auf die Prostata aus (Peterson et al., 1968; Alder et al., 1968; Kent et al., 1972).

Die von Kaufman et al. (1959) beobachteten subjektiven und symptomatischen Besserungen nach Verabreichung von Östrogenen an Patienten mit Prostatahypertrophie könnten demnach infolge extraprostatistischer Einflüsse entstanden sein, die jedoch keine echte und dauerhafte Heilung bewirken.

Bemerkenswert war der Befund einer Dekongestionierung der Vorsteherdrüse, einer daraus resultierenden Verkleinerung des Organs sowie eine Erhöhung des Detrusordruckes (Blasentonus).

Diese Beobachtung könnte das Einsetzen von Östrogenhormonen in der praeoperativen Behandlung des Prostataadenoms rechtfertigen.

Solche extraprostatistische Wirkungen weiblicher Hormone in den Organsystemen des Mannes blieben in diesem Experiment unberücksichtigt.

Der Androgenstoffwechsel in der Prostata ist wahrscheinlich für die adenomatöse Wucherung selbst verantwortlich.

Ob sich aber der Testosteronmetabolismus in der bereits krankhaft veränderten Drüse in vivo hemmen

läßt, ist noch nicht eindeutig geklärt.

Nimmt man in der hypertrophierten Prostata Speicherproteine für Androgenhormone mit einer großen Kapazität an (Mainwaring, 1969 a b; Giorzi et al., 1971), so könnte es andererseits trotz einer Verminderung der testikulären Androgenproduktion als Östrogeneffekt zu einer vermehrten Retention im Gewebe kommen.

Sollte sich eine fehlende Hemmwirkung auf die 5 alpha-Reduktase durch Anwendung physiologischer Östrogendosen auch künftig bestätigen, so könnten die Bildung und Anhäufung des Dihydrotestosterons ungestört weiter erfolgen, und zwar ungeachtet der gesicherten in-vivo-Abnahme der Androgenzirkulation durch Östrogenwirkung auf die Hypophyse.

Weitere Untersuchungen von normalen Prostatae, in denen keine veränderten Verhältnisse herrschen - sei es hohe Dihydrotestosteronkonzentration, Verschiebung der Proportion zwischen fibronodulären Anteilen und Drüsenelementen oder vermehrte Speicherrezeptoren - könnten zur Klärung dieser Fragen beitragen.

Experimente mit anderen Östrogenhormonen, die sich in der Unterdrückung des Testosteronstoffwechsels als wirkungsvoller erweisen sollten, könnten vor allem im Hinblick auf eine prophylaktische Therapie des Prostataadenoms von Bedeutung sein.

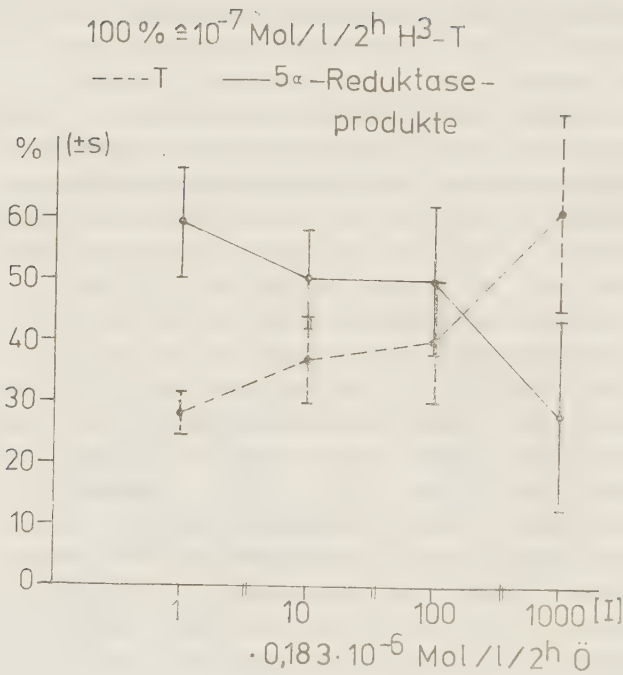


Abb. 9: graphische Darstellung des Testosterons und seiner Reduktionsprodukte - Dihydrotestosteron und Androstandiол - nach Inkubation mit Östradiol- 17 beta in steigender Konzentration. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität

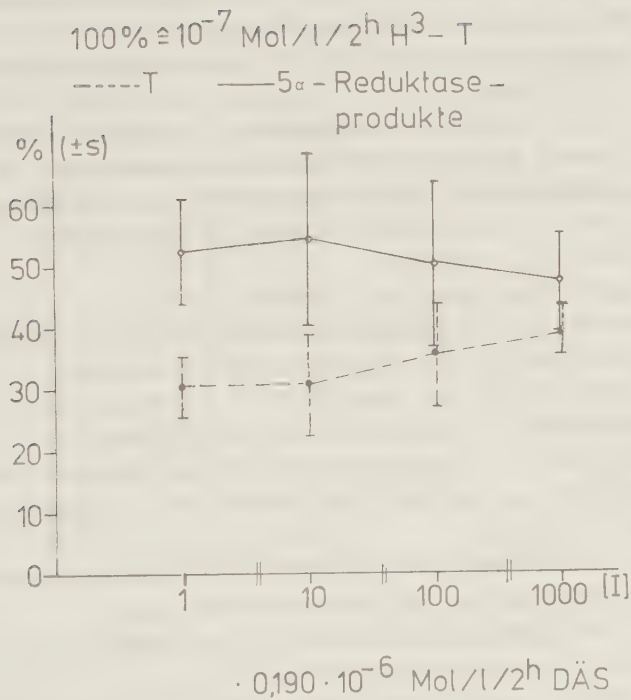


Abb. 10: graphische Darstellung des Testosterons und seiner Reduktionsprodukte - Dihydrotestosteron und Androstandiol - nach Inkubation mit Diäthylstilböstrol in steigender Konzentration. Angaben in Prozent der wiedergefundenen Aktivität

G. Zusammenfassung

Dihydrotestosteron ist der Hauptmetabolit des Testosteronabbaus im Prostataadenom des Menschen. Seine Anhäufung im Prostatagewebe bewirkt die Stimulation der Proteinbiosynthese in den Zellkernen und damit eine Wucherung der Drüse.

Die Gründe für die Akkumulation dieses Hormons sind noch nicht geklärt.

Neben einer endokrinen Imbalanz im fortgeschrittenen Alter werden eine Abschwächung des abbauenden Enzymsystems und die Existenz spezifischer Speicher-rezeptoren für Dihydrotestosteron im Adenomgewebe als Ursachen diskutiert.

Östrogenhormone üben eine Wirkung auf das hypothalamische-hypophysäre-System aus und verursachen eine Verminderung der zirkulierenden Androgenen. Dieser in-vivo-Effekt resultiert - zumindest vorübergehend - in einer Abnahme der Drüsengröße. Es ist immer noch Gegenstand von vielen Diskussionen ob Östrogene in der Prostata selbst ihre Wirkung entfalten können.

Die Beeinflußbarkeit der Dihydrotestosteronneubildung aus radiomarkiertem Testosteron durch einen natürlichen und synthetischen Östrogenhormon wurde in dieser in-vitro-Studie untersucht.

Dabei wurden jeweils vier verschiedene Konzentrationen von Östradiol-17 beta und Diäthylstilböstrol getestet.

Die Radioaktivität der identifizierten Androgenhormone wurde gemessen und die Ergebnisse einer statistischen Auswertung unterzogen.

Hierbei wurde vor allem die Prüfung einer Abhängigkeit zwischen Dosis und Wirkung vorgenommen.

Der Testosteronmetabolismus wurde durch das synthetische Diäthylstilböstrol nicht signifikant beeinflusst.

Das natürliche Hormon Östradiol-17 beta erwies sich in Dosen, die dem physiologischen Blutwert entsprechen, ebenfalls als wenig effektiv.

Erst in einer hohen Konzentration von $183,0 \cdot 10^{-6}$ Mol/l trat hier eine Hemmung der Dihydrotestosteronbildung auf etwa 50% des Ausgangswertes ein.

Die möglichen Gründe für das unterschiedliche Verhalten der beiden Östrogenhormone und ihre Anwendbarkeit im klinischen Bereich werden diskutiert.

H. Literaturverzeichnis

- AAKVAAG, A.,
K.J. TVETER,
O. UNHJEM
et al.
Receptors and binding of
androgens in the prostate.
J. Steroid. Biochem.
3: 375-384 (1972)
- ALDER, A.,
H. BURGER,
J. DAVIS
et al.
Carcinoma of prostate: response
of plasma luteinizing hormone
and testosterone to oestrogen
therapy.
Brit. Med. J.
1: 28-30 (1968)
- ANDERSON, W.A.D.
Pathology. 5.th ed.
Mosby, St. Louis, Missouri,
(1966) S. 668
- AXELROD, L.R.,
C. MATHIJSEN,
J. W. GOLDZIEHER
et al.
Definitive identification of
microquantities of radioactive
steroids by recrystallization
to constant specific activity.
Acta Endocrinol. Suppl.
99: 7-77 (1965)
- BAULIEU, E.E.,
I. LASNITZKI,
P. ROBEL
Metabolism of testosterone and
action of metabolites on prostate
gland grown in organ culture.
Nature
219: 1155-1156 (1968)
- BAULIEU, E.E.,
I. JUNG
A prostatic cytosol receptor.
Biochem. Biophys. Res. Commun.
38: 599-606 (1970)

- BECKER, H.,
L. BURIC,
C. PETERSEN
et al. Testosterone metabolism in
human prostatic tissue and blood
in patients with BPH.
Acta Endocrinol. Suppl.
152: 28 (1971)
- BECKER, H.,
J. KAUFMANN,
H. KLOSTERHALFEN
et al. In vivo uptake and metabolism
of ^3H -testosterone and ^3H -5 alpha-
dihydrotestosterone by human
benign prostatic hypertrophy.
Acta Endocrinol.
71: 589-599 (1972)
- BELHAM, J.E.,
G.E. NEAL Testosterone action in the rat
ventral prostate. The effects
of diethylstilbestrol and
cyproterone acetate on the
metabolism of ^3H -testosterone
and the retention of labelled
metabolites.
Biochem. J.
125: 81-91 (1971)
- FIRD, C.E.,
R.N. GREEN,
R.S. CALANDRA
et al. Kinetics of ^3H -testosterone
metabolism in patients with
carcinoma of the prostate: effects
of oestrogen administration.
Acta Endocrinol.
67: 733-733 (1971)
- BRENNER, P.F.,
H.T. HUTCHINSON,
P.K. SILTERI
et al. The origin of estrogen in normal
males and in males with gynecomastia.
Program of the Endocrine Soc.,
(1969) S. 38

BRUCHOWSKY, N.,
J.D. WILSON

The conversion of testosterone
to 5 alpha-androstan-17 beta-
ol-3-one by rat prostate in vivo
and in vitro.
J. Biol. Chem.
243: 2012-2021 (1968 a)

BRUCHOWSKY, N.,
J.D. WILSON

The intranuclear binding of
testosterone and 5 alpha-androstan-
17 beta-ol-3-one by rat prostate.
J. Biol. Chem.
243: 5953-5960 (1968 b)

BRUCHOWSKY, N.

Factors that regulate the action
of testosterone, dihydrotestosterone
and androstandiol in rat prostate.
Clin. Res.
18: 718 (1970)

BURIC, L.,
H. BECKER,
C. PETERSEN
et al.

Metabolism and mode of action
of androgens in target tissue of
male rats.
Acta Endocrinol.
69: 153-164 (1972)

CHAMBERLAIN, J.,
N. JAGARINEC,
P. OFNER

Catabolism of (4-¹⁴C)-testosterone
by subcellular fractions of
human prostate.
Biochem. J.
99: 610-616 (1966 a)

CHAMBERLAIN, J.,
N. JAGARINEC,
P. OFNER

Metabolism of (4-¹⁴C)-testosterone
by microsomal preparations of benign
hypertrophic human prostate (BHP).
Excerpta Med. Intern. Congr. Ser.
111: Abstr. No 490 (1966 b)

CHATFIELD, J.N., Jr.,
J.D. WILSON

Intranuclear localisation of
testosterone-1,2-³H in rat
prostate.
Clin. Res.
14: 61 (1966)

CLARK, A.F.,
D.K.H. LEE,
J.C. YOUNG
et al.

Effects of estrogen on the in vitro
⁴delta-reduction of testosterone
by rat prostate and liver.
Clin. Res.
19: 771 (1971)

FANG, S.,
K.M. ANDERSON,
S. LIAO

Receptor proteins for androgens.
On the role of specific proteins
in selective retention of 17 beta-
hydroxy-5 alpha-androstan-3-one
by rat ventral prostate in vivo
and in vitro.
J. Biol. Chem.
244: 6584-6595 (1969 a)

FANG, S.,
S. LIAO

Dihydrotestosterone binding by
androphilic proteins of the rat
ventral prostate.
Fed. Proc.
28: 846 (1969 b)

FANG, S.,
S. LIAO

Androgen receptors.
J. Biol. Chem.
246: 16-24 (1971)

FARNSWORTH, W.E.,
J.R. BROWN

Metabolism of testosterone by
human prostate.
J.A.M.A.
183: 436-439 (1962)

- FARNSWORTH, W.E.,
J.R. BROWN Testosterone metabolism in the
prostate
Nat. Cancer Inst. Monogr.
12: 323-329 (1963)
- FARNSWORTH, W.E. A direct effect of estrogen
on prostatic metabolism of
testosterone.
Invest. Urol.
6: 423-427 (1969)
- FARNSWORTH, W.E. Uptake of plasma androgens by
human benign hypertrophic prostate.
Invest. Urol.
8: 367-372 (1971)
- FRANKE, H. Manuskript und Vortrag.
2. Aufl. Thieme Verl. Stuttgart
(1969) S. 68
- FREDRIKSEN, D.W.,
J.D. WILSON Partial characterization of the
nuclear reduced nicotinamide
adenine dinucleotide phosphate:
⁴delta-3-ketosteroid 5 alpha-
oxidoreductase of rat prostate.
J. Biol. Chem.
246: 2584-2593 (1971)
- GIORGI, E.P.,
J.C. STEWART,
J.K. GRANT
et al. Androgen dynamics in vitro in the
normal and hyperplastic human
prostata glands.
Biochem. J.
123: 41-55 (1971)

GIORGI, E.P.,
J.C. STEWART,
J.K. GRANT
et al.

Androgen dynamics in vitro in the
human prostate gland. Effect of
oestradiol-17 beta.
Biochem. J.
126: 107-121 (1972)

GLOYNA, R.E.,
J.D. WILSON

A comparative study of the
conversion of testosterone to
17 beta-hydroxy-5 alpha-androstan-
3-one (DHT) by prostate and
epididymis.
J. Clin. Endocrinol.
29: 970-977 (1969)

GLOYNA, R.E.,
P.K. SIITERI,
J.D. WILSON

Dihydrotestosterone in prostatic
hypertrophy. II. The formation
and content of dihydrotestosterone
in the hypertrophic canine prostate
and the effect of dihydrotestosterone
on prostatic growth in the dog.
J. Clin. Invest.
49: 1746-1753 (1970)

GROOM, M.,
M.E. HARPER,
A.R. FAHMY
et al.

The effect of oestrogen on the
prostatic metabolism of testosterone
in the tissue culture.
Biochem. J.
122: 125-126 (1971)

HANSSON, V.

Uptake and retention of testosterone
and 5 alpha-dihydrotestosterone by
rat ventral prostate in vitro.
Acta Endocrinol.
68: 89-97 (1971)

HANSSON, V.,
K.J. TVETER,
A. ATTRAMANDAL

Uptake and binding of 5 alpha-dihydrotestosterone in rat ventral prostate in vivo.
Acta Endocrinol.
67: 384-392 (1971)

HUGGINS, C.,
P.I. CLARK

Quantitative studies of prostatic secretion. II. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs.
J. Exptl. Med.
72: 747-761 (1940)

HUGGINS, C.,
W.O. WEBSTER

Duality of human prostate in response to estrogen.
J. Urol.
59: 258-266 (1948)

JENSEN, E.V.,
T. SUZUKI,
T. KAWASHIMA
et al.

A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus.
Proc. US Nat. Acad. Sci.
59: 632-638 (1968)

JONSSON, C.E.

In vitro uptake of tritiated testosterone and oestradiol by the lateral lobe of the hypertrophied human prostate and the accessory sex glands of the rat. A pilot study.
Acta Endocrinol.
61: 25-32 (1969)

- JUNGBLUT, P.W.,
S.F. HUGHES,
L. GÜRLICH
et al. Simultaneous occurrence of individual
estrogen and androgen receptors in
female and male target organs.
Hoppe-Seyler's Zschr. Physiol. Chem.
352: 1603-1610 (1971)
- KATO, T.,
R. HORTON Studies of testosterone binding
globulin.
J. Clin. Endocrinol.
28: 1160-1168 (1968)
- KAUFMAN, J.J.,
W.E. GOODWIN Hormonal management of the benign
obstructing prostate: use of
combined androgen-estrogen therapy.
J. Urol.
81: 165-171 (1959)
- KENT, J.R.,
A.B. ACONE Plasma testosterone levels and
aging in males.
Proceedings of the second symposium
on steroid hormones "androgen's
response in normal and pathological
conditions".
Excerpta Med. Found. Amsterd.
(1966) 31-35
- KENT, J.R.,
M. HILL,
A.F. PARLOW
et al. Estrogenic suppression of the
pituitary-gonadal axis and prostatic
function.
Clin. Pharmacol. Ther.
13: 144 (1972)

LASNITZKI, I.

The effect of estrone alone and combined with 20-methylcholanthrene on mouse prostate gland grown in vitro.

Cancer Res.

14: 632-639 (1955)

LASNITZKI, I.

The effect of estrogen, testosterone and hydrocortisone on the rat prostate gland grown in vitro.

Excerpta Med. Intern. Congr. Ser.

111: 323 (1966)

LASNITZKI, I.

Uptake and metabolism of testosterone and action of testosterone metabolites on the rat ventral prostate gland grown in organ culture. J. Endocrinol.

51: 7-8 (1971)

LEAV, I.,
R.F. MORFIN,
P. OFNER
et al.

Estrogen and castration-induced effects on canine prostate fine structures and C-19-metabolism. Endocrinology

89: 465-483 (1971)

LIAO, S.,
S. FANG

Receptor proteins for androgens and the mode of action of androgens on gene transcription in ventral prostate.

Vitam. Horm.

27: 17-90 (1969)

- LIPSETT, M.B.,
S.G. KORENMANN
Androgen metabolism.
J.A.M.A.
190: 757-762 (1964)
- MAINWARING, W.I.P.
A soluble androgen receptor in
the cytoplasm of rat prostate.
J. Endocrinol.
45: 531-541 (1969 a)
- MAINWARING, W.I.P.
The binding of (1,2-³H)-testosterone
within nuclei of the rat prostate.
J. Endocrinol.
44: 323-333 (1969 b)
- MAINWARING, W.I.P.,
B.M. PETERKEN
A reconstituted cell-free system
for the specific transfer of
steroid-receptor complexes into
nuclear chromatin isolated from
rat ventral prostate gland.
Biochem. J.
125: 285-295 (1971)
- MCMAHON, M.J.,
G.H. THOMAS
The metabolism of testosterone
by human prostate in organ culture.
J. Endocrinol.
48: 20-21 (1970)
- MOORE, R.A.
Benign hypertrophy and carcinoma
of the prostate.
In " Endocrinology of neoplastic
disease ". (Twombly, G.H., G.T. Pack
eds.) Oxford Univ. Press, New York
(1947) Kap. 8: 194-219

MOORE, R.J.,
J.D. WILSON

Localization of the reduced
nicotinamide adenine dinucleotide
phosphate:delta⁴-3-ketosteroid
5 alpha-oxidoreductase in the
nuclear membrane of the rat ventral
prostate.
J. Biol. Chem.
247: 958-967 (1972)

OERTEL, G.W.,
K.B. EIK-NES

Isolation and identification of
testosterone in systemic blood
from normal human male adults.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
102: 553-556 (1959)

OFFNER, P.

Effects and metabolism of hormones
in normal and neoplastic prostate
tissue.
Vitam. Horm.
26: 237-291 (1968)

PEELING, W.E.,
K. GRIFFITHS

Steroids and prostate.
Proc. Roy. Soc. Med.
65: 127-128 (1972)

PETERSON, N.T., Jr.,
A.R. MIDGLEY, Jr.,
R.B. JAFFE

Regulation of human gonadotropins.
3. Luteinizing hormone and follicle
stimulating hormone in sera of
adult males.
J. Clin. Endocrinol.
28: 1473-1478 (1968)

ROBEL, P.,
I. LASNITZKI,
E.E. BAULIEU

Hormone metabolism and action:
testosterone and metabolites in
prostate organ culture.
Biochim.
53: 81-97 (1971)

SHIMAZAKI, J.,
H. KURIHARA,
Y. ITO
et al.

Metabolism of testosterone in
the prostate (2nd report).
Separation of prostatic 17 beta-
ol-dehydrogenase and 5 alpha-
reductase.
Gunma J. Med. Sci.
14: 326-333 (1965 a)

SHIMAZAKI, J.,
H. KURIHARA,
Y. ITO
et al.

Testosterone metabolism in prostate;
formation of androstan-17 beta-
ol-3-one and androst-4-ene-3,17-
dione, and inhibitory effect of
natural and synthetic estrogens.
Gunma J. Med. Sci.
14: 313-325 (1965 b)

SHIMAZAKI, J.,
I. SATO,
H. NAGAI
et al.

Incorporation of testosterone
and 5 alpha-dihydrotestosterone
into rat ventral prostate in vivo.
Endocrinol. Japon
17: 453-458 (1970)

SHIMAZAKI, J.,
T. HORAGUCHI,
Y. OHKI
et al.

Properties of testosterone 5 alpha-
reductase of purified nuclear
fraction from ventral prostate of
rats.
Endocrinol. Japon
18: 179-187 (1971)

- SHIMAZAKI, J.,
N. KATO,
H. NAGAI
et al.
3 alpha-reduction of 5 alpha-dihydrotestosterone by rat ventral prostate.
Endocrinol. Japon
19: 97-106 (1972)
- SIITERI, P.K.,
J.D. WILSON
Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man.
J. Clin. Invest.
49: 1737-1745 (1970)
- SÖKELAND, J.,
B. OPELT,
M. BRESSEL
Diagnostik und Indikation zur konservativen und operativen Behandlung beim Prostata-Adenom.
Med. Welt
13: 795-801 (1968)
- STEWART-BENTLEY, M.,
W. ODELL,
R. HORTON
The LH feedback in man.
Clin. Res.
20: 220 (1972)
- SWYER, G.I.M.
Postnatal growth changes in the human prostate.
J. Anat.
78: 130-153 (1944)
- TALLALY, P.,
H.G. WILLIAMS-ASHMAN
Participation of steroid hormones in the enzymatic transfer of hydrogen.
Rec. Prog. Hormone Res.
16: 1-47 (1960)

- TAMM, J. Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen: Biosynthese des Testosterons.
Dtsch. Med. Wschr.
92: 1983-1987 (1967)
- THOMPSON, A.,
S.B. BOLTON,
P.K. SIITERI Kinetic studies of placental steroid aromatase.
Fed. Proc.
30: Abstract 626 (1971)
- TOMKINS, G.M.,
L.D. GARREN,
R.R. HOWELL
et al. The regulation of enzyme synthesis by steroid hormones: the role of translation.
J. Cell. Comp. Physiol.
66: Suppl. 1: 137-151 (1965)
- TVETER, K.J.,
A. AAKVAAG Uptake and metabolism in vivo of testosterone-1,2-³H by accessory sex organs of male rats; influence of some hormonal compounds.
Endocrinology
85: 683-689 (1969)
- UNHJEM, O.,
K.J. TVETER,
A. AAKVAAG Preliminary characterization of an androgen-macromolecular complex from the rat ventral prostate.
Acta Endocrinol.
62: 153-164 (1969)

VERMEULEN, A.,
T. STOICA,
L. VERDONCK

The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity.

J. Clin. Endocrinol.

33: 759-767 (1971)

VERMEULEN, A.

Plasma levels of androgens and testicular abnormalities.

Acta Endocrinol.

Suppl. 177, Abstr. 389 (1973)

WILLIAMS-ASHMAN, H.G.

New facets of the biochemistry of hormone action.

Cancer Res.

25: 1096-1120 (1965)

WILSON, J.D.

The nature of the RNA response to estradiol administration by the uterus of the rat.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA

50: 93-100 (1963)

WILSON, J.D.,
N. BRUCHOWSKY,
J.N. CHATFIELD

Intranuclear localisation of testosterone-1,2-³H in rat prostate.

Progress in Endocrinology. Intern. Congr. Ser. 184, proceedings of the 3rd international congress of endocrinology.

Excerpta Med. Found. Amst.

pp 17 (1969)

WILSON, J.D.,
R.E. GLOYNA

The intranuclear metabolism of
testosterone in the accessory
organs of reproduction.
Rec. Prog. Hormone Res.
26: 309-336 (1970)

WINTER, J.S.D.,
S. TARASKA,
C. FAIMAN

The hormonal response to HCG
stimulation in male children
and adolescents.
J. Clin. Endocrinol. Metab..
34: 348-353 (1972)

WOODRUFF, M.W.,
W.O. UMIKER

The effect of estrogen and
androgen on the rat prostate
gland and testes.
J. Urol.
84: 162-166 (1960)

WURTMAN, R.J.,
E.V. JENSEN

Estrogen receptor: ambiguities
in the use of this therm.
Science
159: 1261 (1968)

YOUNG, H.H.,
J.R. KENT

Plasma-testosterone levels in
patients with prostatic carcinoma
before and after treatment.
J. Urol.
99: 788-792 (1968)

Ich danke hiermit Herrn Prof. Orestano für seine
Unterstützung und Betreuung während der
Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich bin am 15.4.1949 in Bielitz/O.S., als Sohn von Leo Rubin und dessen Ehefrau Dora geb. Tauber, geboren.

Bereits im Jahre 1950 wanderten meine Eltern mit mir nach Israel aus. Hier besuchte ich später die Volksschule und eine Gymnasialklasse.

Im Jahre 1964 kamen wir in die B.R.D., wo ich in Wiesbaden das Gymnasium absolvierte.

Nach Abschluß meiner Reifeprüfung im Juni 1968 begann ich im Winter des selben Jahres an der Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Medizin.

Im Frühjahr 1970 legte ich die Naturwissenschaftliche und im Herbst 1971 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Zur Zeit absolviere ich das 5. klinische Semester.

